

**Zur Frage der Einteilung  
der hyperlipidämischen Xanthomatosen  
Eine statistische Untersuchung**

Elisabeth Hürthle

1964



Aus der Universitäts-Hautklinik Frankfurt am Main  
Direktor: Prof. Dr. med. Herrmann

ZUR FRAGE DER EINTEILUNG DER HYPERLIPIDAMISCHEN  
XANTHOMATOSEN

Eine statistische Untersuchung

Inaugural - Dissertation  
zur

Erlangung des Doktorgrades der  
gesamten Medizin

der hohen medizinischen Fakultät  
der Johann Wolfgang Goethe-Universität  
zu Frankfurt am Main

vorgelegt von  
Elisabeth Hürthle  
aus  
Trier

Frankfurt am Main

1965

Dekan ;            Professor Dr. H. Frick

Referent ;        Professor Dr. G. Leonhardi

Korreferent ;    Professor Dr. J. Frey

Mündliche Prüfung ;    27., 28. u. 30. April



## Inhalt

1. Vorwort
2. Einleitung
3. Zur Systematik der hyperlipidämischen Xanthomatosen
4. Fragebogen

### Die Auswertung der Literatur

6. Zusammensetzung des Patientengutes
7. Verwertbare Angaben
8. Einteilung des Materials in Kollektive
9. Die graphische Darstellung der Serumwerte

### Statistische Untersuchung eines Kollektivs von 97 Patienten

10. Methodik
11. Untersuchung des Problems mit Hilfe der Korrelationsanalyse
12. Die rechnerische Untersuchung von x, y, z (Neutralfett, Cholesterin, Phosphatide)
13. Die Korrelationskoeffizienten
14. Interpretation
15. Statistische Untersuchung von 29 Patienten mit Hyperlipidämie (ohne Hautbefund)
16. Vergleich der Korrelationskoeffizienten
17. Der Zusammenhang zwischen Neutralfett, Cholesterin, Phosphatiden und qualitativen Merkmalen
18. Zusammenfassung der Ergebnisse
19. Literaturverzeichnis



Digitized by the Internet Archive  
in 2026

## Vorwort

Es wurde in dieser Arbeit der Versuch unternommen, an Hand einer größeren Anzahl von Krankenberichten aus der Literatur die Symptomatik der hyperlipidämischen Xanthomatosen statistisch zu ordnen und zu untersuchen, ob sich bestimmte Gruppierungen herausheben, die sich mit den beiden klassischen Krankheitsbildern der idiopathischen Hyperlipämie und der hypercholesterinämischen Xanthomatose decken.

## Einleitung

Die Xanthomatosen hat man in die Klasse der Lipoidosen eingeordnet. Nach BÜRGER versteht man unter Lipoidosen Krankheitsbilder, bei welchen eine Lipoidstoffwechselstörung zur Ablagerung bzw. Speicherung von Lipoiden in den inneren Organen, dem Knochensystem und der Haut geführt hat. THANNHAUSER definiert Lipoidosen als Krankheiten des intrazeellulären Fettstoffwechsels.

Bei den Xanthomatosen steht die Ablagerung von Lipoiden in der Haut im Vordergrund. Ihre Einteilung erfolgt nach den blutchemischen Befunden; man unterscheidet Xanthomatosen mit erhöhten und solche mit normalen Serumlipiden. Beide Gruppen weisen im klinischen Bild, im Charakter und der Lokalisation der Hautveränderungen sowie deren histologischem Bild Unterschiede auf. Beiden Gruppen gemeinsam ist das Vorkommen von sog. Xanthom- oder Schaumzellen. Zu den Xanthomatosen mit normalen Serumlipiden gehören die Hand-Schüller-Christian'sche Erkrankung, das Naevo-Xantho-Endotheliom (die juvenilen Xanthome) sowie die Niemann-Pick'sche und die Gaucher'sche Erkrankung. Gegenstand der vorliegenden Arbeit sind die hyperlipidämischen Xanthomatosen. Sie sind nicht nur wegen ihrer weitaus größeren Häufigkeit sondern auch

wegen ihrer vielfältigen Wechselbeziehungen zu Erkrankungen innerer Organe von besonderer Bedeutung.

Die zwei Kardinalsymptome der hyperlipidämischen Xanthomatosen sind die Vermehrung der Serumlipide und das Auftreten von Xanthomen an der Haut. Bei der Vermehrung der Serumlipide können die einzelnen Fraktionen in unterschiedlichem Maße betroffen sein. Bei den Hauteffloreszenzen unterscheidet man flache, tuberöse und papulöse Xanthome. Außerdem findet man bei diesen Erkrankungen knotige Verdickungen der Sehnen, die sog. Sehnenxanthome.

Der Fett- und Lipidgehalt des Blutes gehört offenbar zu den physiologischen Konstanten und wird vom Organismus im Allgemeinen auf einem bestimmten Normalniveau gehalten (4). Die Höhe des Blutfettspiegels wird unter physiologischen Bedingungen von folgenden Faktoren beeinflusst:

1. Von der Nahrungsaufnahme. Nach fettreichen Mahlzeiten kommt es zu einem vorübergehenden Anstieg der Blutlipide, der sog. alimentären Hyperlipämie (4).
2. Vom Alter. Mit zunehmendem Alter steigen die Serumlipide an, um nach dem 60. Lebensjahr wieder abzufallen (4).
3. Vom Menstruationszyklus. Zum Zeitpunkt der Ovulation und kurz vor der Menstruation vermindern sich die Gesamtlipide und die einzelnen Fraktionen, um postmenstruell und während der Corpus-luteum-Phase wieder anzusteigen (4). Eine physiologische Hyperlipidämie tritt während der Schwangerschaft auf (54, 77).

Eine Vermehrung der Serumlipide unter pathologischen Bedingungen wurde bisher (7) beobachtet bei:

1. Diabetes mellitus
2. Glykogenspeicherkrankheit
3. Erkrankungen des Pankreas (chronischer Pankreatitis, chronischem Alkoholismus)
4. Lebererkrankungen (cholangitischer Cirrhose, Salvarsanikterus mit Übergang in Cirrhose, Pigmentcirrhose mit Hämochromatose, kongenitaler Dysplasie der interlobulären Gallengänge, extrahepatischem Gallengangsverschluß, postoperativer Stenose, Pankreaskopfcarcinom, Virushepatitis
5. Lipoidnephrose und nephrotischem Syndrom
6. Primärem Myxödem infolge Unterfunktion der Schilddrüse und sekundärem Myxödem bei Hypophysenvorderlappeninsuffizienz im Rahmen eines Sheehan-Syndroms (119).

Ferner besteht beim Cushing Syndrom eine Tendenz zur Erhöhung der Serumlipide (4,12). Eine extreme, den Rahmen des Physiologischen überschreitende Hyperlipidämie am Ende der Schwangerschaft wurde von HOLTENDORFF und MILLEN beschrieben (54, 77).

Tritt eine Hyperlipidämie auf, ohne daß gleichzeitig eine der genannten Erkrankungen vorliegt, so spricht man von einer idiopathischen oder essentiellen Hyperlipidämie. Die essentiellen Formen sind weit häufiger als die symptomatischen; die Frage, ob eine Hyperlipidämie symptomatischer oder essentieller Natur ist, kann jedoch oft nicht mit Sicherheit entschieden werden.

Xanthome treten sowohl bei den idiopathischen als auch bei den symptomatischen Hyperlipidämien - vielleicht mit Ausnahme der Virushepatitis-auf. Voraussetzung für die Entstehung von Xanthomen scheint das Bestehen einer Hyperlipidämie zu sein. Jedoch ist nicht jede Hyperlipid-

ämie zwangsläufig von Xanthomen begleitet; das gilt in besonderem Maße für die symptomatischen Hyperlipidämien.

### Zur Systematik der hyperlipidämischen Xanthomatosen

In dem Bemühen, einzelne Formen innerhalb der Gruppe der hyperlipidämischen Xanthomatosen abzugrenzen, ist bis heute eine umfangreiche Literatur entstanden. Am Anfang stand die rein morphologische Beschreibung von Hautaffektionen. RAYER beschrieb 1835 zuerst Xanthelasmen der Augenlider (89). ADDISON und GULL unterschieden 1851 plane und tuberöse Xanthome und beschrieben außerdem den Befall von Sehnen und Blutgefäßen sowie die eruptiven Xanthome bei einem Diabetiker (10). CHAMBARD entdeckte 1878 histologisch die sog. Xanthom- oder Schaumzellen (24).

PICK und PINUS beschrieben 1908, daß bei Patienten mit Xanthomen das Cholesterin und die Cholesterinester im Blut erhöht sind (84). Damit rückte die Betrachtung der Stoffwechselstörungen bei den Xanthomatosen in den Mittelpunkt; Hautxanthome erhielten die Bedeutung einer äußerlich sichtbaren Manifestation einer - bisher noch ungeklärten - Störung im Fettstoffwechsel. Gleichzeitig wurden auch die Patienten mit Xanthomen intensiver auf andere klinische Symptome hin untersucht; es entstand eine differenzierte Systematik, die von klinischen und biochemischen Gesichtspunkten ausgeht.

Die Beobachtung, daß bei Xanthomen eine Störung im Fettstoffwechsel vorliegt, welche in einigen Fällen mit der offensichtlichen Erkrankung eines inneren Organs in Zusammenhang gebracht werden kann (z.B. Lebercirrhose, Lipoidnephrose), führte zur Abtrennung der "symptomatischen" von den sog. "idiopathischen" Xanthomatosen.

Von den Autoren dieses Jahrhunderts, die sich mit der Einteilung der hyperlipidämischen Xanthomatosen befaßt haben, sollen BÜRGER (1), THANNHAUSER (7), FROEHLICH (3), SCHETTLER (5), LEVER (64, 65, 66), FLEISCHMAJER (2) und ADLERSBERG (11) erwähnt werden.

Betrachtet man die verschiedenen Einteilungen in zeitlicher Reihenfolge, so fällt auf, daß bei den älteren Autoren immer zwei Erkrankungen klinisch und blutchemisch streng voneinander getrennt werden:

1. Die hypercholesterinämische Xanthomatose und
2. Die idiopathische Hyperlipämie mit sekundär-  
eruptiven Xanthomen.

Die Einteilungssysteme der genannten Autoren sollen hier kurz skizziert werden.

BÜRGER (1) beschrieb erstmals zusammen mit GRÜTZ das Krankheitsbild eines elfjährigen Jungen mit extremer Hyperlipämie, Hepatosplenomegalie und papulösen Xanthomen. Diese Erkrankung wird seitdem auch als Bürger-Grütz-Syndrom bezeichnet. BÜRGER unterscheidet unter den primär essentiellen Xanthomatosen mit vorwiegender Beteiligung des Cholesterins und seiner Ester die in Tab. 1 aufgeführten Formen.

Tab. 1: Einteilung der Xanthomatosen nach BÜRGER

- A. Primäre essentielle Xanthomatosen mit vorwiegend ossärer Lokalisation (Typus Schüller-Christian-Hand).
- B. Primäre essentielle Xanthomatosen mit vorwiegend cutaner Lokalisation.
  - a) Lipoidgicht (Xanthoma tuberosum);
  - b) atypische Formen (Xanthosis und Xanthomatose);
  - c) die Psoriasis als Lipoidose.
- C. Primäre essentielle Xanthomatosen mit vorwiegend viszeraler Lokalisation.

Fortsetzung Tab. 1.

- a) Hepatische Xanthomatosen (hepatosplenomegale Lipoidose);
- b) Xanthomatosen mit vorwiegender laryngealer und pulmonaler Lokalisation;
- c) Xanthomatosen mit vorwiegender Beteiligung des Endocards und der großen Gefäße.

An dieser nach klinischen und anatomischen Gesichtspunkten getroffenen Einteilung interessieren heute noch die Beschreibung der Lipoidgicht, die sich nur teilweise mit der essentiellen hypercholesterinämischen Xanthomatose Thannhausers deckt sowie die hepatosplenomegale Lipoidose, welche etwa der idiopathischen Hyperlipämie Thannhausers entspricht. BÜRGER nennt als wichtige Symptome der Lipoidgicht: Tuberöse Xanthome an Haut und Sehnen, ein rahmig getrübbtes Nüchternserum und eine Vermehrung von Gesamtfett, Cholesterin und Phosphatiden, wobei die einzelnen Fraktionen durchaus nicht gleichmäßig beteiligt sind. Es wird ausdrücklich betont, daß das Cholesterin jedenfalls nie allein vermehrt ist. Wesentliche Merkmale der hepatosplenomegalen Xanthomatose (Bürger-Grütz) sind: Dauerhyperlipoidämie, Leber- und Milzvergrößerung sowie tumorartige Haut- und Schleimhautveränderungen. Beide Erkrankungen sind nach BÜRGERs Auffassung durch eine fettarme Diät zu beeinflussen.

Wichtigstes Kriterium in THANNHAUSERs Einteilung der Xanthomatosen ist das Verhalten der Serumlipidfraktionen (7). Er unterscheidet zwischen hypercholesterinämischen und hyperlipämischen Xanthomatosen und in jeder der beiden Gruppen wiederum zwischen essentiellen und symptomatischen Formen (s. Tab. 2).

Tab. 2: Einteilung der Xanthomatosen nach THAMMHAUSER

I. Hypercholesterinämische Xanthomatosen

- A. Essentielle hypercholesterinämische Xanthomatose.
- B. Sekundäre hypercholesterinämische Xanthomatose bei Lebererkrankung.
- C. Hypercholesterinämie bei Hypothyreoidismus.

II. Hyperlipämie (Vermehrung der Neutralfette im Serum)  
mit sekundär eruptiven Xanthomen

- A. Idiopathische Hyperlipämie mit sekundär eruptiven Xanthomen.
  - 1. Idiopathische (familiäre) Hyperlipämie bei Kindern mit Hepatosplenomegalie und sekundären Xanthomen.
  - 2. Idiopathische Hyperlipämie bei Erwachsenen mit sekundär eruptiven Xanthomen, gelegentlich mit Glucosurie und Hepatosplenomegalie.
- B. Symptomatische Hyperlipämie mit sekundär eruptiven Xanthomen.
  - 1. Hyperlipämie bei schwerem unbehandeltem Diabetes mit sekundär eruptiven Xanthomen.
  - 2. Hyperlipämie bei chronischer Pankreatitis mit sekundär eruptiven Xanthomen.
  - 3. Hyperlipämie bei Glykogenspeicherkrankheit (von Gierke'sche Erkrankung) mit eruptiven Xanthomen.
  - 4. Hyperlipämie bei Lipoidnephrose.

Unter dem Begriff Hyperlipämie wird eine abnorme Vermehrung der Neutralfette im Blut verstanden. Bei der Hypercholesterinämie handelt es sich - wie der Name sagt - um eine abnorme Vermehrung des Cholesterins im Blut. Beide Störungen haben eine unterschiedliche Pathogenese. Bei der essentiellen hypercholesterinämischen Xanthomatose wird eine gesteigerte endogene Cholesterinsynthese und bei

der idiopathischen Hyperlipämie ein gestörter Abtransport der Fette von/<sup>den</sup> Kapillaren zu den inneren Organen - eine sog. Retentionshyperlipämie - angenommen.

Die klinischen Merkmale der essentiellen hypercholesterinämischen Xanthomatose sind nach THANNHAUSER: Tuberöse und flache Xanthome der Haut, Sehnenxanthome, Xanthelasmen der Augenlider, jeweils allein oder miteinander kombiniert. Häufige Herz-Gefäßbeteiligung, infolgedessen keine günstige Prognose, Therapieresistenz der Xanthome. Keine Vergrößerung der Leber, kein Befall der Schleimhäute. Blutchemisch finden sich hohe Werte für das Gesamtcholesterin bei normalem Esteranteil, leichte Vermehrung der Gesamtfettsäuren und Phospholipide, normale oder höchstens geringfügig erhöhte Neutralfettwerte, kein milchiges Serum.

Die klinischen Symptome der idiopathischen Hyperlipämie sind: Meist innerhalb kurzer Zeit auftretende Eruption von papulösen Xanthomen an Extremitäten und Stamm mit Bevorzugung von Rücken und Gesäß; die Xanthome sind gelblich und von einem entzündlichen roten Hof umgeben. Befall der Schleimhäute. Gewöhnlich keine Herz-Gefäß-Beteiligung, deshalb gute Prognose, Fundus lipemicus, entsprechend dem Grad der Hyperlipämie, diätetische Beeinflussung der Xanthome möglich. Blutchemisch findet man milchiges bis rahmiges Serum infolge starker Vermehrung der Neutralfette bei nur geringerem Anstieg des Cholesterins und der Phosphatide, Normalisierung der Serumlipide bei fettfreier Diät.

THANNHAUSER trennt bei der idiopathischen Hyperlipämie eine kindliche Form von einer Form der Erwachsenen ab. Bei der kindlichen Form findet man neben der Hyperlipämie eine Hepatosplenomegalie sowie abdominelle Krisen und eine starke Beeinträchtigung des Allgemeinbefindens, während bei der idiopathischen Hyperlipämie des Erwachsenen ge-

wöhnlich keine Beschwerden bestehen und eine Hepatosplenomegalie selten ist. Diese Erkrankung wird daher oft nur zufällig entdeckt. Sie kann ausserdem gelegentlich von einer Glucosurie begleitet sein, welche sich durch Insulin oder auch lediglich durch Beschränkung der Kohlenhydrate beseitigen läßt.

Die Abgrenzung der essentiellen hypercholesterinämischen Xanthomatose von der idiopathischen Hyperlipämie bei THANNHAUSER erfolgt demnach nach pathogenetischen, blutchemischen und klinischen Gesichtspunkten. Die Zuordnung der sekundären Xanthomatosen ergibt sich aus dem jeweiligen blutchemischen Befund.

Dieselbe Einteilung der essentiellen Hyperlipidämien wie THANNHAUSER trifft auch LEVER (64, 65, 66). Er betont jedoch, daß zwischen beiden Krankheitsbildern größere Ähnlichkeiten bestehen, als man bisher annahm (s. Tab. 3).

Tab. 3: Klinische Merkmale der idiopathischen Hyperlipämie und der primär hypercholesterinämischen Xanthomatose nach LEVER

|                                            |     |          |
|--------------------------------------------|-----|----------|
| Familienanamnese                           | +   | +++      |
| Eruptive (papulöse) Xanthome               | +   | -        |
| Xanthelasmen                               | -   | +        |
| Tuberöse Xanthome                          | +   | +        |
| Sehnenxanthome                             | +   | +        |
| Schmerzen im Abdomen                       | +   | -        |
| Gefäßerkrankungen                          | +   | +++      |
| Wirkung fettarmer Diät                     | +++ | ?        |
| Wirkung protrahierter Heparinverabreichung | +++ | -        |
| Prognose                                   | gut | schlecht |

Chemische Befunde

|              |        |        |
|--------------|--------|--------|
| Serum        | trübe  | klar   |
| Cholesterin  | erhöht | erhöht |
| Phosphatide  | erhöht | erhöht |
| Neutralfette | erhöht | normal |

So findet man tuberöse Xanthome, Sehnenxanthome und Angina pectoris - also Merkmale, die nach THANNHAUSER für die essentielle hypercholesterinämische Xanthomatose typisch sind, - auch bei der idiopathischen Hyperlipämie. Bei beiden Erkrankungen sind sowohl das Cholesterin als auch die Phosphatide vermehrt; bei der idiopathischen Hyperlipämie ist außerdem der Neutralfettspiegel oft excessiv erhöht. Auch LEVER nimmt an, daß die Ursache der essentiellen hypercholesterinämischen Xanthomatose wahrscheinlich eine endogene Überproduktion von Cholesterin und Phosphatiden in der Leber sei. Bei der idiopathischen Hyperlipämie könne man nachweisen, daß die primäre Störung in der Anwesenheit eines Inhibitors des sog. Klärungsfaktors im Serum liege, woraus eine verzögerte Entfernung der Lipide aus dem Blutstrom resultiert. Der Klärfaktor stellt offenbar ein Enzym dar, welches die Triglyceride im Serum spaltet.

Aus diesen Gegebenheiten läßt sich auch die unterschiedliche Wirksamkeit therapeutischer Maßnahmen verstehen; die idiopathische Hyperlipämie kann man durch fettarme Diät und Heparin beeinflussen, die essentielle hypercholesterinämische Xanthomatose dagegen nicht. LEVER hält dementsprechend an der grundsätzlichen Trennung beider Krankheitsbilder fest, obwohl blutchemisch wie klinisch in vielen Punkten Übereinstimmung<sup>en</sup> bestehen.

PLEISCHMAJER (2) folgt in seiner Systematik ebenfalls in den wesentlichen Zügen THANNHAUSER. Er weist wie LEVER darauf hin, daß tuberöse Xanthome, Xanthelasma und eine gehäufte Herz-Gefäß-Beteiligung auch bei der idiopathischen Hyperlipämie vorkommen. Nach seinen Erfahrungen sind tuberöse Xanthome bei der idiopathischen Hyperlipämie sogar häufiger als eruptive Xanthome.

Auch SCHETTLER (5) bewertet wie THANNHAUSER die mehr oder weniger isolierte Vermehrung einer einzelnen Serumfraktion als entscheidendes Merkmal in der Einteilung der Xanthomatosen. Da bei den biliären Cirrhosen die Vermehrung der Phosphatide im Vordergrund steht, möchte er diese als Hyperphosphatidämien bezeichnet wissen (s. Tab. 4).

Tab. 4: Einteilung der Lipidosen mit Veränderung  
der Serumlipide nach SCHETTLER

1. Hypercholesterinämien
  - a) essentielle familiäre xanthomatöse Hypercholesterinämie
  - b) hypothyreotische Hypercholesterinämie
2. Hyperphosphatidämien
  - xanthomatöse biliäre Cirrhose
3. Hyperlipämien
  - a) essentielle Hyperlipämie
  - b) symptomatische Lipämie bei Diabetes mellitus
  - c) symptomatische Lipämie bei Pankreatitis und Hämochromatose
  - d) Hyperlipämie bei Nephrosen

SCHETTLER betont ferner, daß bei der essentiellen xanthomatösen Hypercholesterinämie neben dem Cholesterin auch die Neutralfette und die Phosphatide vermehrt sind. Er hält es daher für richtiger, von hypercholesterinämischer Xanthomatose mit begleithyperlipämie zu sprechen.

Nach Ansicht von PROEHLICH (3) ist die grundlegende Störung bei beiden Erkrankungen eine Vermehrung der Neutralfette. Er spricht daher von einer essentiellen Xanthomatose und vermeidet das Adjektiv "hypercholesterinämisch" (s. Tab. 5).

Tab. 5: Einteilung der Xanthomatosen nach FROELICH

1. Die essentielle Xanthomatose
2. Die essentielle Hyperlipämie
3. Xanthome bei Hypothyreose
4. Die diabetischen Xanthome
5. Die hepatischen Xanthome

ADLERSBERG (11), der Patienten mit Hyperlipämie und mit Hypercholesterinämie untersuchte und auch deren Familien einbezog, kam zu dem Ergebnis, daß in diesen Familien beide Stoffwechselstörungen nebeneinander gefunden werden. Er vertritt auf Grund dieser Familienuntersuchungen die Ansicht, daß beide Stoffwechselstörungen genetisch nahe verwandt sein müssen und daß man vielleicht die eine als Variante der anderen auffassen kann. Er weist darauf hin, daß die Hyperlipämie auch von einer Steigerung des Cholesterins und der Phosphatide begleitet wird und daß diese Erhöhung in den meisten Fällen sogar größer ist als bei der essentiellen Hypercholesterinämie. Durch diätetische Behandlung lasse sich bei der idiopathischen Hyperlipämie ein ähnliches Fettverteilungsmuster wie bei der Hypercholesterinämie erzeugen.

Faßt man die bisherigen Mitteilungen der zitierten Autoren zusammen, so ergibt sich, daß von der Mehrzahl eine Trennung der Hyperlipidämien in mehrere - zumindest aber in zwei - Krankheitsbilder vorgenommen wird. BÜRGER und GRÜTZ kommt das Verdienst zu, die hepatosplenomegale Lipoidose der Jugendlichen als erste beschrieben zu haben. BÜRGER hat als besondere Form noch die sog. Lipoidgicht herausgestellt. In beiden Fällen handelt es sich nach der THANNHAUSER'schen Vorstellung um Hyperlipämien; THANNHAUSER spricht von idiopathischen Hyperlipämien (i.H.) mit sekundär eruptiven Xanthomen und unterscheidet zwischen der kindlichen Form (Typ BÜRGER-GRÜTZ) und einer

Erwachsenen-Form. Hiervon wird die essentielle hypercholesterinämische Xanthomatose (e.h.X.) abgetrennt. Nach seiner Ansicht sind Hypercholesterinämie und Xanthome offenbar zwei primäre zusammengehörige Befunde, während der Hyperlipämie als Sekundärerkrankung eruptive Xanthome folgen können. Das THANNHAUSER'sche Einteilungsprinzip wurde praktisch für alle folgenden Untersucher maßgebend.

Von LEVER stammt die kritische Beobachtung, daß in der klinischen Symptomatik beider Erkrankungen wie auch blutchemisch doch größere Ähnlichkeiten bestehen. SCHETTLER und FLEISCHMAJER lehnen sich ebenfalls an die THANNHAUSER'sche Einteilung an. Als Besonderheit der Klassifizierung stellt SCHETTLER die biliären Cirrhenen als Hyperphosphatidämien heraus. In der FROELICH'schen Systematik ist die Vermehrung der Neutralfette bei allen Formen das gemeinsame führende Symptom während die Ausprägung des klinischen Bildes sehr unterschiedlich ist und demgemäß zu Abtrennung verschiedener Krankheitsbilder berechtigt. ADLERSBERG schließlich entfernt sich in seiner Konzeption der hyperlipidämischen Xanthomatosen am weitesten von der klassischen Einteilung THANNHAUSERS. Er schließt nach genetischen Untersuchungen auf eine nahe Verwandtschaft zwischen beiden Erkrankungen, die sich wohl in der Ausprägung ihrer klinischen Symptomatik nicht aber durch eine grundsätzlich andersartige Ätiologie unterscheiden.

Die Vielfalt der hier geäußerten Ansichten zur Systematik der Hyperlipidämien läßt sich auf zwei Fragen zurückführen:

- 1) Heben sich aus der Gesamtheit der hyperlipidämischen Xanthomatosen zwei oder mehrere Krankheitsbilder heraus, die sich in den blutchemischen Befunden und der klinischen Symptomatik so unterschiedlich verhalten,

daß man sie als völlig selbständige und daher voneinander zu trennende Erkrankungen betrachten muß?

- 2) Oder handelt es sich um eine genetisch, pathogenetisch und morphologisch einheitliche Grundstörung mit verschiedenen quantitativen Ausprägungen?

Zur Beantwortung dieser Fragen erschien uns eine statistische Zusammenstellung geeignet, um 1) zunächst einmal die Summe der Erscheinungen zu ordnen, 2) die Häufigkeit und die Ausprägung der in Frage kommenden Symptome festzustellen, 3) eventuelle obligatorische oder bloß fakultative Kombinationen zweier oder mehrerer Symptome herauszufinden und 4) daraus Beziehungen oder sogar Kausalzusammenhänge zwischen diesen Symptomkombinationen abzuleiten.

Eine Statistik kann zwar als Methode der wissenschaftlichen Untersuchung keine endgültigen Beweise für eine kausale Verknüpfung zweier oder mehrerer pathologischer Elemente liefern. Sie macht es jedoch möglich, mit Hilfe von Berechnungen den Wahrscheinlichkeitsgrad einer solchen Verknüpfung festzustellen, so daß bei Überschreitung einer gewissen Grenze nicht mehr von einem zufälligen Verhalten sondern von einem "überzufälligen Zusammenhang" gesprochen werden kann. Den endgültigen Beweis findet man aus experimentellen Untersuchungen, welche ihrerseits auch mit Hilfe von statistischen Methoden gesichert werden müssen.

Da es sich bei hyperlipidämischen Xanthomatosen um relativ seltene Erkrankungen handelt, ist eine Aussage über ihre Symptomatik naturgemäß umso begrenzter, je kleiner das Kollektiv ist. Im Krankengut der Frankfurter Universitäts-Hautklinik, die für eine Bevölkerung von schätzungsweise einer Million repräsentativ ist (Frank-

furt/Main und Umgebung) fanden sich innerhalb von 10 Jahren nur 22 Fälle. Zur Untersuchung eines größeren Patientengutes ist man daher auf die Ergebnisse anderer Autoren angewiesen.

Zweck der vorliegenden Arbeit war, an Hand der Literatur eine größere Anzahl von Patienten zu überprüfen. Es wurde dazu das Schrifttum von 1950 - 1959 ausgewertet. Mit Hilfe des Zentralblattes für Dermatologie und des Zentralblattes für Innere Medizin wurden alle innerhalb dieses Zeitraumes publizierten Fälle hyperlipidämischer Xanthomatosen herausgesucht, die Originalliteratur nachgeschlagen und alle angegebenen Daten eines jeden Falles auf einem Fragebogen registriert. Der Fragebogen, der nachstehend abgedruckt ist, enthält die Elemente, die bei jedem Patienten mit Xanthomen berücksichtigt werden sollten.

VERFASSER:

TITEL:

FALL Nr.:

F.A.: Xanthome: ; path.Serumwerte: ; Diabetes: ; Pankreas:

Leber: ; Gallenwege: ; Coronarien: ; allgemeine Sklerose:

Schilddrüse: ; Nieren:

E.A.:

Alter bei Ausbruch der Erkrankung: ; Geschlecht: ; Konstitution:

Alter bei Behandlung: ; erstes Symptom:

XANTHOME

| Hautxanthome | Sitz | Größe | Form <sup>1</sup> | Beschaffen-<br>heit <sup>2</sup> | Farbe |
|--------------|------|-------|-------------------|----------------------------------|-------|
|--------------|------|-------|-------------------|----------------------------------|-------|

Sehnenxanthome

Schleimhautxanthome

<sup>1</sup> Form: strichförmig, plan, papulös, tuberös, einzelnstehend, disse-  
niert, gruppiert, konfluiert

<sup>2</sup> Beschaffenheit: glatt, höckrig, fest, weich, verschieblich

Histol. Befund:

XANTHELASMEN:

ARCUS LIPOIDES CORNEAE:

HERZ: ; Erkrankung:

RR:

Grenzen:

Töne:

EKG:

Rö.:

GEFÄSSE: Koronarsklerose:

; allgemeine Sklerose:

LEBER: Ikterus: ; Bilirubin i.S.: ; Bilirubin i.H.:  
Tastbefund: Bromsulphalein:  
Alk.Serumphosphatase: Ges.Eiw.:  
Meteorismus: ; Ascites: ; Galaktoseprobe:  
Prothrombin: Blutungen:  
Biopsie:  
Elektrophorese:  
Labilitätsproben:  
Milztumor: BSG: Körpergewichtsveränderungen:  
Blutbild:  
GALLENBLASE: RÖ.:  
Duodenalsaft:  
SCHILDDRÜSE: Vergrößerung: Grundumsatz:  
DIABETES: Blutzucker: ; Harnzucker: ; Aceton i.H.:  
Staub-Traugott: Acetessigsäure i.H.:  
PANKREATITIS Abdominale Krisen:  
Diastase i.S.: ; Diastase i.H.: ; Lipase i.S.:  
Fett i.Stuhl: ; Eiw.i.Stuhl: ; Ätherprobe:  
NIERE: Verdünnungs- u.Konz.Test: ; Odeme: ; Rest-N:  
Urin: Spez.Gew.: ; Albumin: ; Lipide:  
Sediment:  
NEBENBEFUNDE:  
Verlauf:  
SEKTIONSBEFUND:

BLUTLIPIDE:

Methode:

---

Serumbeschaffenheit:

Fundus lipaemicus:

---

| Ges.fett | Ges.fett-<br>säuren | Neutral-<br>fett | Ges.Chol. | Esterchol. | Fr.Chol. | Phos-<br>pho-<br>lipi-<br>de |
|----------|---------------------|------------------|-----------|------------|----------|------------------------------|
|----------|---------------------|------------------|-----------|------------|----------|------------------------------|

---

---

THERAPIE: -

-

-

-

-

---

DIAGNOSE:

---

---

EIGENE BEURTEILUNG:

---

## Die Auswertung der Literatur

### Zusammensetzung des Patientengutes

Im dermatologischen und internistischen Schrifttum von 1950 - 59 fanden sich 318 Patienten mit einer hyperlipidämischen Xanthomatose. Die Krankenberichte wurden wie oben beschrieben in Fragebogen aufgenommen. Eine Aufstellung - zunächst nach den angegebenen Diagnosen der Autoren - ergab:

|                                                       |           |
|-------------------------------------------------------|-----------|
| 1. Idiopathische bzw. essentielle Xanthomatosen       | 232       |
| 2. Symptomatische Xanthomatosen bei                   |           |
| a) Lebererkrankung                                    | 42        |
| b) Glykogenspeicherkrankheit                          | 4         |
| c) Diabetes                                           | 22        |
| d) Pankreaserkrankung                                 | 5         |
| e) Nierenerkrankung                                   | 7         |
| f) Myxödem                                            | 7         |
| g) Sheehan Syndrom (hyperphysiäres bedingtes Myxödem) | 1         |
|                                                       | <hr/> 320 |

Außerdem fanden sich 29 Patienten mit einer idiopathischen Hyperlipämie ohne manifeste Hauterscheinungen.

### Verwertbare Angaben

Die Einordnung eines Patienten mit hyperlipidämischer Xanthomatose in eine der verschiedenen, oben erwähnten Gruppen stößt oft auf Schwierigkeiten. Am einfachsten ist die Diagnose noch bei den sog. biliären Cirrhosen, da hier einmal klinisch ein chronischer Ikterus besteht, zum anderen blutchemisch die Phosphatid- und Cholesterinwerte excessiv erhöht sind. Bei den übrigen muß man sich auf die Angaben der Blutfettwerte und das Lipoidverteilungsmuster stützen. Die Stellung der Diagnose "Hyperlipämie" erscheint berechtigt, wenn die Neutralfettfraktion deutlich

überwiegt, die Stellung der Diagnose "Hypercholesterinämie", wenn die Cholesterinfraktion deutlich überwiegt. Nun findet man aber nur bei einem kleinen Teil des Patientengutes ein deutliches Überwiegen der Neutralfettvermehrung (= Hyperlipämie) bzw. der Cholesterinvermehrung (= Hypercholesterinämie). Bei vielen Patienten sind hingegen das Cholesterin und das Neutralfett annähernd gleichmäßig vermehrt bei einem nur wenig trüben oder opaken Serum; es handelt sich hier offenbar um Mischformen. Eine Entscheidung ist dadurch möglich, daß man diese Patienten mit Fett belastet (LEVER). Ein Teil wird dann mit normaler Klärung des Serums reagieren, während bei den anderen ein verzögerter Abfall der Serumlipide resultiert; diese wird man infolgedessen zu den "Hyperlipämien" rechnen.

In dieser Statistik, die auf Krankenberichten der Literatur basiert, konnte natürlich diese experimentelle Entscheidung nicht mehr getroffen werden. Verwertbar waren nur Berichte mit vollständigen Fettanalysen. Ein einzelner Cholesterinwert oder die Angabe des Gesamtfettes genügen nicht. Die Beschaffenheit des Serums, milchig-trüb oder klar, ist qualitativ ein sehr brauchbares Merkmal; aus der Trübung des Serums kann man gewisse Rückschlüsse auf den relativen Anteil des Cholesterins am Gesamtfett ziehen, da eine Abhängigkeit zwischen dem Quotienten Cholesterin/Gesamtfett und dem Trübungsgrad besteht (63). Je höher der relative Anteil des Cholesterins am Gesamtfett ist, desto geringer ist die Trübung und umgekehrt. Für die klinische Praxis ist daher die Betrachtung der Serumtransparenz zur vorläufigen Orientierung wertvoll, für eine statistische Untersuchung jedoch nicht zu verwerten, da man den dazugehörigen Neutralfettwert nicht kennt.

Nach den vorangegangenen Erläuterungen zur Systematik der hyperlipidämischen Xanthomatosen kann man als minimale statistische Forderung für den Krankenbericht eines solchen Patienten folgende Punkte aufstellen:

- 1) Blutochemisch: Neutralfett, Cholesterin und Phosphatide.
- 2) Klinisch: Art und Sitz der Xanthome, Vorhandensein von Xanthelasma und Herz-Gefäß-Komplikationen.

In dem Gesamtkollektiv von 320 Patienten fanden sich:

1. Bei 106 Patienten eine vollständige Bestimmung der Serumwerte.
2. Bei 15 Patienten keinerlei Angabe von Serumwerten.
3. Bei 199 Patienten unvollständige Fettbestimmungen, so daß diese Fälle nicht auszuwerten waren.
4. Bei 80 Patienten nur die Angabe des Cholesterinwertes.

Die Diagnosen der Autoren mit unvollständigen Werten lauteten teilweise bestimmt - hypercholesterinämische Xanthomatose bzw. essentielle Hyperlipämie mit eruptiven Xanthomen, - teilweise unbestimmt wie primär familiäre Lipoidose mit Xanthomen, Xanthoma tuberosum multiplex, Xanthelasma tuberosum, Xanthelasmata tuberosa disseminata, familiäre Hautxanthomatose u.a. Die oben erwähnten Mindestanforderungen waren bei 106 Patienten erfüllt; diese bilden das Material der vorliegenden Untersuchung.

#### Einteilung des Materials in Kollektive

In dem Kollektiv von 106 Patienten befanden sich 9 Patienten, bei denen eine sog. biliäre Cirrhose (THANNHAUSER) bzw. Hyperphosphatidämie (SCHETTLER) mit

so extrem hohen Cholesterin- und Phosphatidwerten bestand, daß eine von vorneherein gesonderte Betrachtung gerechtfertigt erschien. Sie wurden als Kollektiv III bezeichnet, die übrigen 97 Patienten als Kollektiv I (Hyperlipidämien mit Xanthomen). Als Kollektiv II wurden 29 Patienten mit Hyperlipidämie ohne Xanthome (Serumwerte vollständig) gegenübergestellt. Dieses Kollektiv II ist wesentlich kleiner als Kollektiv I, weil Hyperlipidämien ohne Hautbefund meist nur zufällig entdeckt werden, wenn z.B. bei einer Blutsenkungsreaktion ein milchiges oder getrübbtes Serum auffällt. Der Vergleich zwischen Kollektiv I und II ist für die Diskussion der Entstehung von Xanthomen von Bedeutung.

#### Die graphische Darstellung der Serumwerte

Es wurde nun versucht, die Serumwerte von Kollektiv I anschaulich darzustellen, um auf diese Weise vielleicht schon spezifische Gruppenbildungen herauszufinden. Beim Vergleich der einzelnen Fettfraktionen miteinander erheben sich zunächst zwei Fragen:

- 1) Inwieweit kann man die Serumwerte verschiedener Autoren miteinander vergleichen?
  - 2) Ist es sinnvoll, die absoluten Werte der Fettfraktionen miteinander zu vergleichen?
- 
- 1) Zunächst soll kurz auf die Frage der Genauigkeit der Messungen der einzelnen Fettfraktionen im Serum eingegangen werden.
  - a) Das Gesamtfett wird gravimetrisch (nach Bloor) bestimmt. Mit dieser Methode werden relativ sichere Ergebnisse erzielt.

- b) Die Bestimmung des Cholesterins erfolgt allgemein mit Hilfe der Digitoninfällung und anschließender colorimetrischer Messung der Grünfärbung nach Liebermann-Burchardt. Diese Methode führt ebenfalls zu sehr konstanten Ergebnissen.
- c) Die Bestimmung der Phosphatide geschieht als Lipidphosphor und Umrechnung in Lecithin durch Multiplikation mit dem Faktor 25. Die Bestimmung ist diffizil und zur Erzielung genauer Ergebnisse müssen die Versuchsbedingungen exakt eingehalten werden.
- d) Die direkte Bestimmung der Neutralfette ist nur mit Hilfe säulenchromatographischer Methoden möglich, was zu aufwendig und zeitraubend ist. Deshalb werden die Neutralfette im allgemeinen rechnerisch mittels einer Differenzmethode bestimmt, a) entweder aus der Differenz Gesamtfett und (Cholesterin plus Phosphatide) oder b) durch Umrechnung aus den Gesamtfettsäuren; dabei wird zunächst berechnet, wieviel Fettsäuren an Cholesterin (als Cholesterinester) und Phosphatide gebunden sind und diese Menge von den Gesamtfettsäuren subtrahiert. Der Rest wird in Neutralfett umgerechnet. Dementsprechend addieren sich bei diesen indirekten Differenzmethoden die Fehler der anderen Methoden, außerdem werden die freien Fettsäuren vernachlässigt, die hierbei im Neutralfett erscheinen. Welche Methode zur Bestimmung der Neutralfette benutzt wurde, kann man (falls ein entsprechender Hinweis fehlt) daraus ersehen, ob a) Werte für Gesamtfett, Cholesterin und Phosphatide oder b) die Gesamtfettsäuren angegeben sind.

Beim Vergleich der Serumwerte verschiedener Autoren muß man eine gewisse Fehlerbreite von etwa 20% in Kauf nehmen. Diese Vernachlässigung ist deshalb zu vertreten, weil man einmal nur mit Hilfe der Literatur überhaupt zu einem größeren Kollektiv kommt, zum anderen es sich

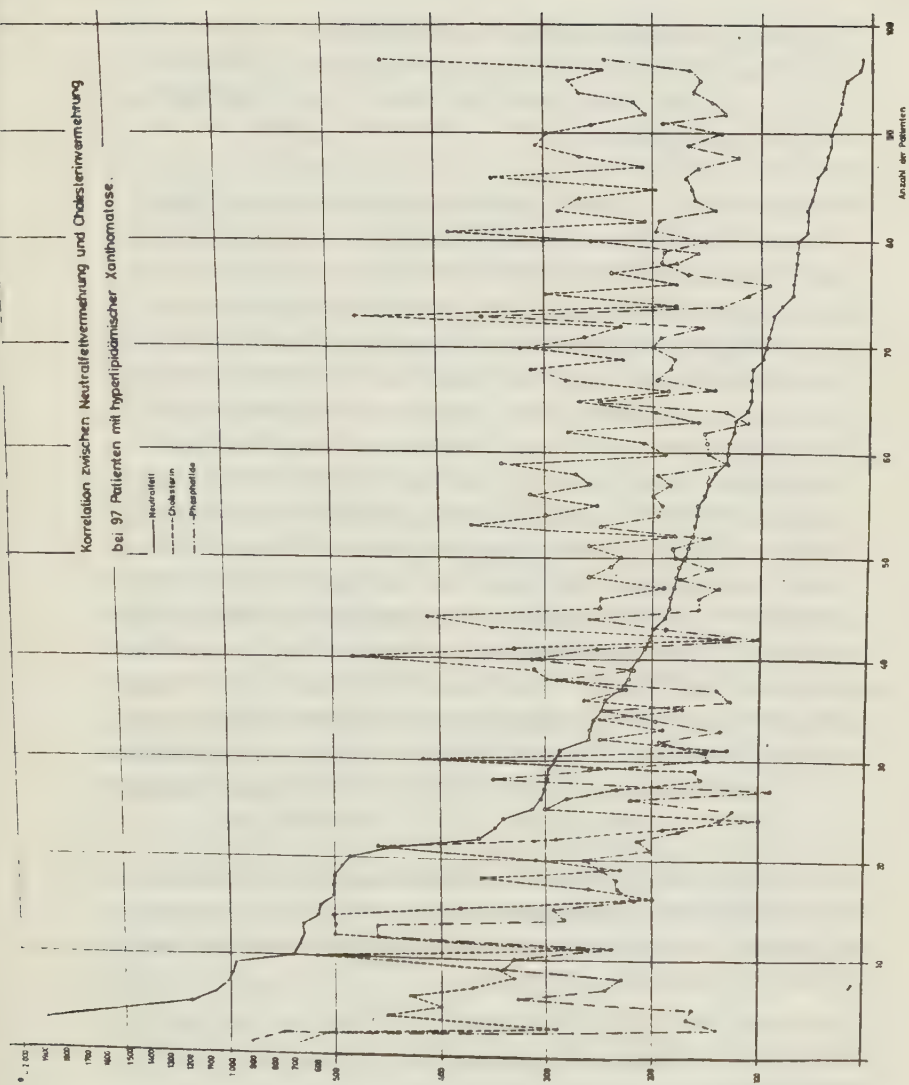
(wie später noch gezeigt wird) meist um Vermehrungen von mehreren hundert Prozent der Norm handelt und der absolute Fehler sich dementsprechend verkleinert.

- 2) Da die Normalbereiche für Neutralfett, Cholesterin und Phosphatide in verschiedenen Größenordnungen liegen, erscheint es nicht zweckmäßig, die absoluten Werte miteinander zu vergleichen; ein Wert von 400 mg% ist z.B. für das Neutralfett noch normal, für das Cholesterin dagegen pathologisch. Die absoluten Werte wurden daher durch den maximalen Normalwert (Neutralfett 450 mg%, Cholesterin 200 mg%, Phosphatide 240 mg%) dividiert. Das Ergebnis bezeichnen wir als prozentuale Vermehrung. Es wird also der Grad der Vermehrung von Neutralfett, Cholesterin und Phosphatiden miteinander verglichen.

Die Patienten wurden nun nach der Höhe dieser umgerechneten Werte - und zwar jeweils nach der Höhe der prozentualen Vermehrung des Neutralfettes, des Cholesterins und der Phosphatide geordnet und graphisch dargestellt. Es ergaben sich drei Kurven, in denen die prozentuale Vermehrung des Neutralfettes, des Cholesterins und der Phosphatide in einer gleichmäßig abfallenden Linie erscheinen, während die dazugehörigen anderen Werte mehr oder weniger unregelmäßige Zacken bilden. Ein klares Bild erhält man nur, wenn man sich nach der Höhe des Neutralfettes richtet (s. Abb. 1). Auf der Abbildung sind wie beschrieben die drei Werte der prozentualen Vermehrung übereinander auf der Ordinate angetragen, die Patienten sind nach der Höhe des Neutralfettes nebeneinander auf der Abszisse angeordnet.

Aus der Betrachtung der Abb. 1 kann man folgende Ergebnisse ablesen:

1. Ein Teil der Patienten hat normale Neutralfettwerte.



2. Die Cholesterinwerte sind stets erhöht.
3. Die Streubreite der Neutralfettwerte ist außerordentlich groß, sie erstreckt sich über einen Bereich von 50 bis 3400% der Norm.
4. Die Streuung der Cholesterinwerte hingegen liegt in relativ engen Grenzen, das Cholesterin bewegt sich bei den meisten Patienten unabhängig vom Neutralfettwert in einer Größenordnung von 150 - 400% der Norm.
5. Es besteht anscheinend eine auffällige Parallelität zwischen dem Cholesterin und den Phosphatiden.
6. Man gewinnt den Eindruck, daß das Gemeinsame der hier dargestellten Fälle eine Hypercholesterinämie ist, während nur ein Teil der Patienten (zwei Drittel) auch eine Hyperlipämie hat. (Das starke Überwiegen der Patienten mit Hyperlipämie in dieser Statistik mag z.T. daran liegen, daß bei den als "Hyperlipämien" publizierten Fällen viel häufiger vollständige Serumwerte angegeben werden, während sich die Autoren bei den "Hypercholesterinämien" sehr häufig auf die Angabe des Cholesterinwertes beschränken. Die Frage, ob "Hyperlipämien" oder "Hypercholesterinämien" insgesamt häufiger vorkommen, kann hier nicht entschieden werden, da dieses Kollektiv für diese Fragestellung aus den genannten Gründen nicht repräsentativ ist).

Es liegen also bei allen Patienten erhöhte Cholesterin- und Phosphatidwerte vor, während sich das Neutralfett außerordentlich variabel verhält und von normalen bis zu excessiv hohen Werten bewegt.

Aus der Kurve wird auch deutlich, daß man das Patientengut grob schematisch anscheinend in drei Gruppen einteilen kann.

- 1) Rechts stehen Patienten mit normalem Neutralfett und erhöhtem Cholesterin. Das Cholesterin ist hier die ausschlaggebende Fraktion.

- 2) Links stehen Patienten mit stark erhöhten Neutralfettwerten und erhöhten Cholesterinwerten. Das Neutralfett ist hier der entscheidende Faktor.
- 3) In der Mitte stehen Patienten, bei welchen Neutralfett und Cholesterin etwa gleichmäßig vermehrt sind; es handelt sich hier offenbar um die oben erwähnten Mischformen, die dem Grad ihrer Serumtrübung nach meistens zu den "Hyperlipämien" gehören.

Noch deutlicher werden diese Verhältnisse, wenn man die Abb. 1 als Stapeldiagramm umformt (s. Abb. 2). Die Patienten wurden hier nicht nach dem Grad der Neutralfettvermehrung sondern nach dem prozentualen Anteil des Neutralfettes am Gesamtfett angeordnet. In der Mitte stehen Patienten, bei denen sich die drei Fraktionen ungefähr gleichmäßig auf das Gesamtfett verteilen; rechts stehen Patienten mit großen Cholesterin- und Phosphatidanteilen und kleinen Neutralfettanteilen; links stehen Patienten mit großem Neutralfettanteil und kleinen Cholesterin- und Phosphatidanteilen. Dazwischen finden sich fließende Übergänge und alle möglichen Mischformen. Eine scharfe Treppenbildung - wie sie zu erwarten wäre, wenn streng qualitativ voneinander getrennte Gruppen existierten, - wird nicht beobachtet.

Zusammenfassend ergibt die Betrachtung dieser graphischen Zusammenstellung der Serumwerte, daß sich die Gesamtheit des Patientengutes in den Lipoidfraktionen lediglich quantitativ aber nicht qualitativ unterscheidet.

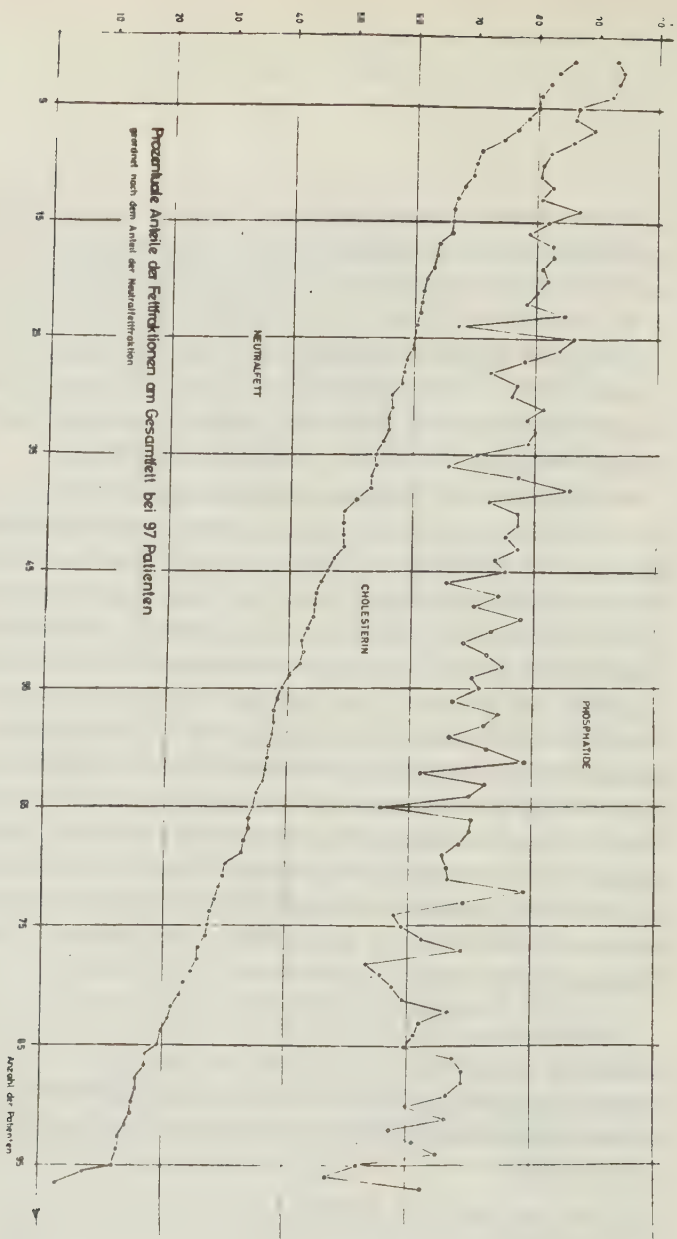


Abb. 2

## Statistische Untersuchung eines Kollektivs von 97 Patienten mit Hyperlipidämie und Xanthomen.

Die Ergebnisse, die man aus der Betrachtung der Abb. 1 und 2 anscheinend ablesen kann, sollen nun rechnerisch auf ihre Richtigkeit geprüft werden.

### Methodik

Nach der Thannhauser'schen Einteilung sind die wesentlichen Elemente bei den hyperlipidämischen Xanthomatosen 1. die Vermehrung der Blutfettwerte und 2. bestimmte klinische Merkmale, die der Vermehrung der Cholesterinfraktion bzw. der Vermehrung der Neutralfettfraktion zugeordnet werden.

Es ist nun rechnerisch die Frage zu klären, ob folgende Beziehungen bestehen:

- 1.) Die Verknüpfung hoher Cholesterinwerte mit normalen oder höchstens geringfügig erhöhten Neutralfettwerten sowie leicht erhöhten Phosphatidwerten.
- 2.) Die Verknüpfung hoher Neutralfettwerte mit niedrigen bzw. mäßig erhöhten Cholesterin- und Phosphatidwerten.
- 3.) Die Zuordnung von papulösen Xanthomen zu erhöhten Neutralfettwerten und die Zuordnung von tuberösen und Sehnenxanthomen zu erhöhten Cholesterinwerten.
- 4.) Die Zuordnung von Xanthelasma und Herz-Gefäß-Komplikationen zu erhöhten Cholesterinwerten.

Statistisch wird das Problem folgendermaßen formuliert: Gegeben ist ein Gesamtkollektiv von Patienten, bei welchen die Blutfettwerte erhöht sind, und zwar in unterschiedlichem Maße. Wir bezeichnen die einzelnen Fraktionen Neutralfett, Cholesterin und Phosphatide als  $x$ ,  $y$ ,  $z$ .  $X$ ,  $Y$  und  $Z$  sind variable, quantitativ meßbare Größen. Die Patienten haben außerdem Xanthome, sowie ein

Teil Xanthelasmen und Herz-Gefäß-Komplikationen. Die Symptome tuberöse, papulöse und Sehnenxanthome, Xanthelasmen und Herz-Gefäß-Komplikationen sind qualitative Merkmale, wir bezeichnen sie als t, p, s, x, h.

Es wird dann geprüft, ob eine Beziehung (Korrelation) zwischen hohen y- und normalen x-Werten, und eine Korrelation zwischen hohen x- und niedrigen bzw. mäßig erhöhten y-Werten besteht. Wenn die Thannhauser'sche Einteilung richtig ist, könnte man daraus - in überspitzter Form - eine negative Korrelation zwischen x und y ableiten, d.h. beide Störungen - die Vermehrung von x und die Vermehrung von y schließen sich gegenseitig aus. Zur Beantwortung von Frage 1.) und 2.) wird die Korrelationsrechnung herangezogen. Außerdem wird geprüft, ob eine Korrelation zwischen den genannten qualitativen Merkmalen und bestimmten Serumwerten besteht (Frage 3. und 4.); hierzu wird der  $\text{Chi}^2$ -Test benützt.

#### I. Die rechnerische Untersuchung von x, y und z.

Das Basismaterial der Berechnungen waren die oben beschriebenen umgerechneten Serumwerte - die sog. prozentuale Vermehrung des Neutralfettes, des Cholesterins und der Phosphatide, die wir ebenfalls als x, y und z bezeichnen wollen. Die erwähnte Einteilung in Kollektive, die sich vom klinischen Standpunkt her aufdrängt, wurde beibehalten.

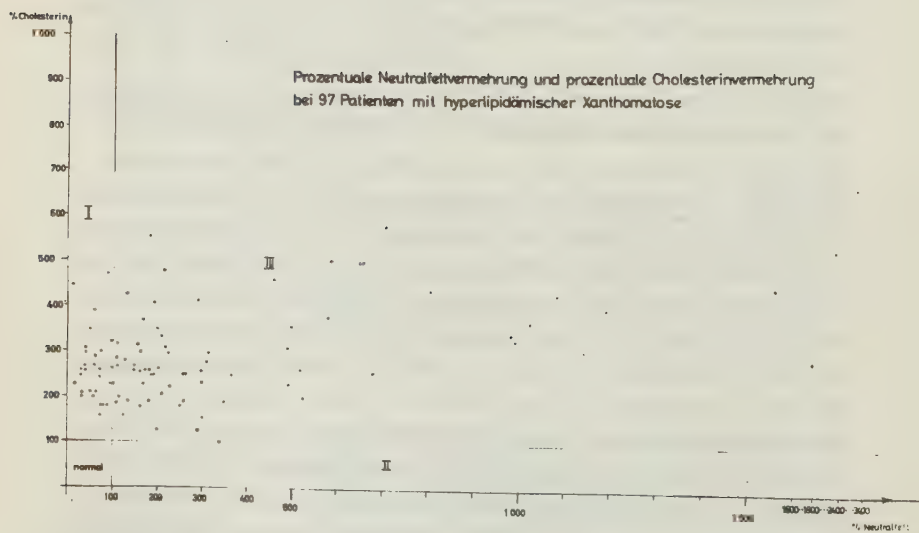
Das Maß für die Beziehung zwischen zwei veränderlichen Größen stellt der Korrelationskoeffizient dar. Durch Berechnung des Korrelationskoeffizienten wird festgestellt, ob überhaupt eine Beziehung zwischen zwei veränderlichen Größen besteht, oder ob sie sich völlig unabhängig von-

einander bzw. willkürlich verhalten.

Eine durch entsprechende Größe des Korrelationskoeffizienten festgestellte Abhängigkeit (Korrelation) zwischen zwei veränderlichen Größen kann positiv oder negativ sein, d.h. die beiden Größen wachsen gleichsinnig miteinander oder gegensinnig.

Wir betrachten die einfachen Korrelationen, d.h. es werden die einfachen Beziehungen zwischen Neutralfett und Cholesterin ( $x/y$ ), Neutralfett und Phosphatiden ( $x/z$ ) und Cholesterin und Phosphatiden ( $y/z$ ) untersucht.

In Abb. 3 ist die Beziehung  $x/y$ , die hier vorwiegend interessiert, als Punktschwarm graphisch dargestellt. Auf der Abszisse wurde die prozentuale Neutralfettvermehrung angetragen, auf der Ordinate die dazugehörige prozentuale Cholesterinvermehrung. Die Abb. 3 unterscheidet sich von Abb. 1 nur dadurch, daß hier die Patienten nicht nebeneinander angeordnet wurden, sondern die Patienten mit gleichen Neutralfettwerten auf der Abszisse denselben Platz einnehmen und sich nur in der Ordinate unterscheiden; außerdem erfolgte die Anordnung der steigenden Werte von links nach rechts, wie es in einem Koordinationssystem allgemein üblich ist. Zwei Parallelen zur Abszisse und Ordinate durch den Punkt  $x = 100$ ,  $y = 100$  grenzen vier Felder voneinander ab. Das Feld 0 ist leer, da das Kollektiv keine Patienten mit normalen  $x$ ,  $y$  enthält. In Feld I stehen Patienten mit normalen  $x$ - und pathologischen  $y$ -Werten (Hypercholesterinämien). In Feld II wären Patienten mit normalen  $y$ - und pathologischen  $x$ -Werten (Hyperlipämien) einzutragen, dieses Feld ist praktisch leer. Feld III enthält Patienten mit pathologischen  $x$ - und pathologischen



y-Werten (Hyperlipämien und Hypercholesterinämien); der weitaus größere Teil des Kollektivs besteht demnach streng genommen nicht aus Hyperlipämien sondern aus "Mischformen". Aus der Breite der Abszisse, welche erforderlich ist, um alle x-Werte einzutragen, wird die enorme Schwankungsbreite der x-Werte anschaulich sichtbar, die Höhe der Ordinate ist damit verglichen niedrig, die Schwankungsbreite der Cholesterinwerte relativ gering.

| <u>Die einfachen Korrelationskoeffizienten</u> <sup>+</sup> |                  |             |                  |
|-------------------------------------------------------------|------------------|-------------|------------------|
|                                                             |                  |             | $\sqrt{1 - r^2}$ |
| I                                                           | $r_{xy} = 0,557$ |             | 83,051 %         |
|                                                             | $r_{yz} = 0,668$ | $p < 0,001$ | 74,416 %         |
|                                                             | $r_{xz} = 0,738$ |             | 67,480 %         |
| II                                                          | $r_{xy} = 0,873$ |             | 48,772 %         |
|                                                             | $r_{yz} = 0,969$ | $p < 0,001$ | 24,706 %         |
|                                                             | $r_{xz} = 0,921$ |             | 39,192 %         |
| III                                                         | $r_{xy} = 0,547$ |             | 83,713 %         |
|                                                             | $r_{yz} = 0,515$ | $p > 0,1$   | 85,719 %         |
|                                                             | $r_{xz} = 0,105$ |             | 99,447 %         |

Der numerische Wert für p gibt die Überschreitungswahrscheinlichkeit an, mit der den berechneten Werten der Korrelationskoeffizienten eine Signifikanz zukommt;

---

<sup>+</sup> freundlicherweise von Frau Prof.M.P.Geppert, vormals Kerckhoff-Institut, Bad Nauheim, berechnet.

$p < 0,001$  stellt eine sehr hohe Wahrscheinlichkeit dar. Die folgende Interpretation der Korrelationskoeffizienten von Kollektiv I und II ist mit der Wahrscheinlichkeit von  $p > 0,999$  zutreffend;  $p > 0,1$  dagegen ist eine sehr niedrige Überschreitungswahrscheinlichkeit, die es nicht gestattet, aus dem Wert der Korrelationskoeffizienten bindende Schlüsse über eine bestehende Korrelation oder Nicht-Korrelation zu ziehen. Dieser Ausfall der Korrelationskoeffizienten von Kollektiv III ist erklärlich, da es sich hier lediglich um 9 Patienten handelt.

Aus  $\sqrt{1 - r^2}$  wird der Prozentsatz der Beobachtungen berechnet, der sich durch die Annahme einer Korrelation nicht erklären läßt.

Interpretation der Korrelationskoeffizienten  
von Kollektiv I<sup>+</sup>

- 1.)  $r_{xy} = 0,557$ ; der Korrelationskoeffizient ist positiv;  
 $\sqrt{1 - r^2} = 83,051 \%$ .

Bei 17 % der Patienten lassen sich die Schwankungen von y (Cholesterin) aus Schwankungen von x (Neutralfett) erklären. Es besteht hier eine positive Korrelation zwischen x und y, d.h. wenn x wächst, nimmt auch y zu; man kann das Anwachsen von y bei Anwachsen von x um einen bestimmten Wert berechnen. Entsprechend lassen sich bei 83 % der Patienten die Schwankungen von y nicht durch Schwankungen von x erklären sondern werden durch Störungen verursacht. Die y-Werte lassen sich bei Anwachsen von x nicht berechnen.

- 2.)  $r_{yz} = 0,668$ ; der Korrelationskoeffizient ist positiv;  
 $\sqrt{1 - r^2} = 74,416 \%$ .

Bei 26 % der Patienten lassen sich Schwankungen von z

<sup>+</sup> nach de WOLFF (9)

(Phosphatide) aus Schwankungen von y (Cholesterin) erklären. Es besteht hier eine positive Korrelation zwischen y und z. Wenn y wächst, nimmt auch z um einen ganz bestimmten berechenbaren Wert zu. Entsprechend lassen sich bei 74 % der Patienten die Schwankungen von z nicht aus Schwankungen von y erklären sondern werden durch Störungen verursacht; z läßt sich bei Anwachsen von y nicht berechnen.

3.)  $r_{xz} = 0,738$ ; der Korrelationskoeffizient ist positiv.  
 $\sqrt{1 - r^2} = 67,480 \%$

Bei 33 % der Patienten lassen sich die Schwankungen von z (Phosphatide) aus Schwankungen von x (Neutralfett) erklären. x und z wachsen gleichsinnig. Bei Anwachsen von x um einen bestimmten Wert läßt sich z berechnen. Entsprechend lassen sich bei 67 % der Patienten Schwankungen von z nicht aus Schwankungen von x erklären sondern werden durch Störungen verursacht. z läßt sich nicht aus x berechnen.

Alle drei Korrelationskoeffizienten sind niedrig. Das besagt nicht, daß überhaupt keine Korrelation zwischen x, y und z vorhanden ist. Die Korrelation ist lediglich schwach; es lassen sich nur für den kleineren Teil der Patienten (17 %, 26 %, 33 %) korrelative Abhängigkeiten zwischen xy, yz und xz nachweisen, das aber mit einer hohen Wahrscheinlichkeit von  $>0,999$  (bzw. einer Überschreitungswahrscheinlichkeit von  $p < 0,001$  oder einem Signifikanzniveau von 1 ‰).

Die Korrelationskoeffizienten sind ferner alle positiv, d.h. bei einer vorhandenen Korrelation bewirkt das Anwachsen der einen Fettfraktion auch das Ansteigen der beiden anderen Fraktionen. Die negative Korrelation: Hohe x-Werte sind bevorzugt mit niedrigen y-Werten korre-

liert, hohe y-Werte bevorzugt mit niedrigen x-Werten korreliert - welche vorhanden sein müßte, wenn eine scharfe Trennung zwischen Hyperlipämien und Hypercholesterinämien bestände - existiert nicht.

Man kann diese Ergebnisse auch als Wahrscheinlichkeiten ausdrücken: Bei dem größeren Teil der Patienten (83 %, 74 %, 67 %) verhalten sich xy, yz und xz unabhängig voneinander oder willkürlich, auftretende Kombinationen von bestimmten xy, yz und xz sind mit einer Wahrscheinlichkeit von 83 %, 74 % und 67 % zufällig. Die Wahrscheinlichkeit, bei Vorliegen eines x-Wertes y falsch zu berechnen, beträgt 83 %; die Wahrscheinlichkeiten, aus y, z und aus x, z falsch zu berechnen, betragen 74 % bzw. 67 %; die entsprechenden Gegenwahrscheinlichkeiten (richtig zu rechnen) sind 17 %, 26 % und 33 %.

Aus diesen Prozentzahlen ergibt sich, daß die beiden extremen Kombinationen eines sehr hohen Neutralfettwertes mit einem niedrigen Cholesterinwert bzw. eines sehr hohen Cholesterinwertes mit einem normalen Neutralfettwert keine höhere Wahrscheinlichkeit besitzen als die dazwischen liegenden Kombinationen. Man kann sogar sagen, da eine gewisse - wenn auch schwache positive - Korrelation zwischen dem Neutralfett, dem Cholesterin und den Phosphatiden besteht, daß die Wahrscheinlichkeit, bei einem hohen Neutralfettwert auch einen hohen Cholesterinwert vorzufinden, sogar größer ist.

Die anscheinend bestehende Parallelität zwischen dem Cholesterin und den Phosphatiden, die sich aus dem optischen Eindruck von Abb. 1 ergab, ist nicht so groß, wie vermutet wurde, nämlich nur für 26 % der Patienten nachzuweisen, während sich 74 % abweichend verhalten.

Die höchste Korrelation hingegen findet sich überraschenderweise für die Beziehung xz (Neutralfett/Phosphatide). Da man annimmt, daß die Phosphatide die Transportform der Triglyceride darstellen, wäre dieses Resultat ein Anhaltspunkt, größere Meßreihen daraufhin zu untersuchen.

Zusammenfassend lassen sich die Ergebnisse folgendermaßen interpretieren: Es handelt sich um ein Kollektiv von 97 Patienten mit hyperlipidämischen Xanthomatosen. Bei diesen Patienten bestehen Stoffwechselstörungen des Neutralfettes, des Cholesterins und der Phosphatide, die sich in erhöhten Werten der genannten Fraktionen manifestieren (x, y, z). Man kann zunächst vermuten, daß es sich um eine jeweils isolierte, z.B. enzymatisch bedingte Störung in dem jeweiligen Stoffwechselsystem handelt. Die Beobachtung zeigt jedoch, daß eine solche isolierte Störung in einem System - also eine ausschließliche Hyperlipämie, Hypercholesterinämie und Hyperphosphatidämie - praktisch nicht vorkommt. Die Vermehrung des Neutralfettes ist immer mit einer Erhöhung des Cholesterins und der Phosphatide verbunden. Bei Vermehrung des Cholesterins braucht zwar nicht immer auch das Neutralfett erhöht zu sein, jedoch sind die Phosphatide stets vermehrt.

Ein gewisser Zusammenhang zwischen dem Stoffwechsel der Neutralfette, des Cholesterins und der Phosphatide ist anzunehmen, da sich eine - wenn auch schwache - Korrelation zwischen den drei Fraktionen nachweisen läßt, und zwar in dem Sinne, daß eine Vermehrung der einen Fraktion auch eine Vermehrung der beiden anderen Fraktionen nach sich zieht. Eine Hypothese über die Art dieses Zusammenhanges läßt sich vorläufig nicht aufstellen. Eine statistisch signifikante Trennung von Kollektiv

I in zwei oder mehrere Gruppen läßt sich nicht nachweisen. Die Punkte sind hingegen ziemlich gleichmäßig über das Koordinatensystem verstreut (s. Abb. 3). Zwischen den erwähnten Extremen liegen alle möglichen Mischformen.

Die sog. "Hyperlipämie" imponiert offenbar deswegen als eigenes Krankheitsbild, weil sich die Vermehrung des Neutralfettes verglichen mit dem Cholesterin und den Phosphatiden relativ und absolut gesehen in einem weitaus größeren Bereich bewegt. Die Identifizierung eines Patienten als "Hyperlipämie" bzw. als "Hypercholesterinämie" kann daher nur in dem Sinne erfolgen, daß die jeweils vorherrschende Komponente im Fettverteilungsmuster hervorgehoben wird.

#### Interpretation der Korrelationskoeffizienten von Kollektiv II

- 1.)  $r_{xy} = 0,873$ ; der Korrelationskoeffizient ist positiv;  
 $\sqrt{1 - r^2} = 48,772 \%$ .

Bei 51 % der Patienten lassen sich Schwankungen von y (Cholesterin) aus Schwankungen von x (Neutralfett) erklären. Es besteht eine positive Korrelation zwischen x und y, bei Zunahme von x wächst auch y. 49 % der Beobachtungen werden durch eine Korrelation x/y nicht erklärt.

- 2.)  $r_{yz} = 0,969$ ; der Korrelationskoeffizient ist positiv;  
 $\sqrt{1 - r^2} = 24,706 \%$ .

Es besteht eine hohe positive Korrelation zwischen y (Cholesterin) und z (Phosphatide). Bei 75 % der Patienten lassen sich Schwankungen von z aus Schwankungen von y erklären. Bei Zunahme von y wächst auch z um einen berechenbaren Wert. 25 % der Beobachtungen werden durch eine Korrelation y/z nicht erklärt.

3.)  $r_{xz} = 0,921$ ; der Korrelationskoeffizient ist positiv;  
 $\sqrt{1 - r^2} = 39,192$ .

Bei 61 % der Patienten lassen sich Schwankungen von z (Phosphatide) aus Schwankungen von x (Neutralfett) erklären. Es besteht eine positive Korrelation zwischen x und z, bei Zunahme von x wächst auch z. 39 % der Beobachtungen werden durch eine Korrelation x/z nicht erklärt.

Es handelt sich bei Kollektiv II um Patienten mit erhöhten Serumfettwerten ohne Hautbefund. Die Korrelationskoeffizienten fallen hier weit höher aus als bei Kollektiv I, der Zusammenhang zwischen den drei Fettfraktionen ist daher viel enger. Eine signifikante Trennung der "hyperlipämien" von "Hypercholesterinämien" läßt sich nicht nachweisen; bei Vorliegen eines hohen Neutralfettwertes ist die Wahrscheinlichkeit für einen hohen Cholesterinwert größer als für einen niedrigen.

Aus dem unterschiedlichen Ausfall der Korrelationskoeffizienten von Kollektiv I und II kann man schließen, daß Kollektiv II offenbar ein einheitlicheres Patientengut darstellt, während sich in Kollektiv I noch andere Störfaktoren auswirken.

#### Der Vergleich der Korrelationskoeffizienten von Kollektiv I und II.

Da die beiden Kollektive sich durch das Vorhandensein bzw. Fehlen von Xanthomen unterscheiden, ist es naheliegend, einmal zu untersuchen, ob Kollektiv I vielleicht im Durchschnitt höhere Fettwerte aufweist. Der Vergleich zwischen zwei Kollektiven (Stichproben) mit dem Ziel, signifikante Unterschiede zu finden, ist zulässig, wenn beide Stichproben derselben Grundgesamtheit entstammen, was man

durch den Vergleich der Korrelationskoeffizienten feststellen kann.

Die Umfänge beider Stichproben sind  $n_1 = 97$  und  $n_2 = 29$ . Man berechnet die mittlere Abweichung der Differenz

$$S_D = \frac{1}{n_1 - 3} + \frac{1}{n_2 - 3} = \sqrt{0,049100} = 0,2216$$

Die Korrelationskoeffizienten  $r_{1xy} = 0,557$  und  $r_{2xy} = 0,873$  werden in z-Werte umgerechnet.

$$z_1 = 0,63$$

$$z_2 = 1,34$$

Die Differenz der z-Werte ist  $z_1 - z_2 = 0,72 = D$ .

Zum Vergleich der z-Werte wird die t-Verteilung benutzt, da die z-Werte annähernd normal verteilt sind

$$z_1 - z_2 \begin{matrix} > \\ < \end{matrix} t \cdot S_D \quad t \sim 3 \quad \text{für } p = 0,01$$

$$3 \cdot S_D = 0,66 < D = 0,72.$$

Ergebnis: Die Korrelationskoeffizienten  $r_{1xy}$  und  $r_{2xy}$  aus den Stichproben I und II sind signifikant voneinander verschieden (bei einem Signifikanzniveau von 1 %). Die beiden Stichproben stammen somit nicht aus derselben Grundgesamtheit und man kann sie dementsprechend nicht miteinander vergleichen. Beim Vergleich der Korrelationskoeffizienten  $r_{xy}$  und  $r_{yz}$  kommt man zu demselben Ergebnis.

Der Zusammenhang zwischen Neutralfett, Cholesterin,  
Phosphatiden und qualitativen Merkmalen.

Nach der THANNHAUSER'schen Einteilung der hyperlipidämischen Xanthomatosen gehören papulöse Xanthome in die Gruppe der Hyperlipämien, während tuberöse und Sehnenxanthome nur bei Hypercholesterinämien auftreten sollen. Es wird ein gewisser Kausalzusammenhang zwischen veränderten Serumwerten und Erscheinen von bestimmten Xanthomen angenommen. LEVER wies u.a. darauf hin, daß tuberöse Xanthome und Herz-Gefäß-Komplikationen auch bei der idiopathischen Hyperlipämie vorkommen und daß im klinischen Bild der Hyperlipämie Ähnlichkeiten mit der Hypercholesterinämie bestehen. Mit Hilfe der Korrelationsanalyse wurde oben bewiesen, daß die Kombination eines erhöhten Neutralfettwertes mit einem hohen, niedrigen oder mittleren Cholesterinwert meistens zufällig ist.

Es soll jetzt die Abhängigkeit zwischen dem Grad der Neutralfettvermehrung und dem Auftreten von papulösen, tuberösen und Sehnenxanthomen geprüft werden, ebenso die Abhängigkeit zwischen dem Grad der Cholesterinvermehrung und dem Auftreten der genannten Symptome. Um kein einseitiges Bild zu gewinnen, müssen auch die Phosphatide in die Untersuchung einbezogen werden. Man geht dabei so vor, daß man die Häufigkeit eines Symptoms bei verschiedenen Graden von Neutralfettvermehrung und bei verschiedenen Graden von Cholesterinvermehrung bzw. Phosphatidvermehrung notiert. Finden sich deutliche Unterschiede in der Häufigkeit zwischen den einzelnen Klassen (es muß darauf geachtet werden, daß die Abstände zwischen den einzelnen Klassen gleich groß sind), so wird mit Hilfe eines statistischen Testes geprüft: Ist das gleichzeitige Auftreten oder Nichtauftreten von zwei Symptomen noch als zufällig oder als signifikant anzusehen? Wenn durch Errei-

chen bzw. Überschreitung der geforderten Überschreitungs-  
wahrscheinlichkeit  $p$  ein signifikanter Unterschied nach-  
gewiesen wird, drückt man ebenfalls mit der Zahl  $p$  aus,  
wie groß die Wahrscheinlichkeit ist, daß bei Vorliegen  
des einen Symptoms auch das andere eintritt (oder nicht  
eintritt). Ein Kausalzusammenhang zwischen beiden Symp-  
tomen läßt sich damit noch nicht feststellen.

#### I Neutralfettvermehrung und Häufigkeit von papulösen, rösen und Sehnenxanthomen

Die Symptome papulöse, tuberöse und Sehnenxanthome  
werden als Merkmale  $p$ ,  $t$  und  $s$  bezeichnet. Die Tabelle 1  
stellt die absolute Häufigkeit von  $p$ ,  $t$  und  $s$  bei stei-  
gender Neutralfettvermehrung dar, in Klammern stehen die  
prozentualen Häufigkeiten. In Abb. 4 ist Tabelle 1 gra-  
phisch dargestellt, der Grad der Neutralfettvermehrung  
ist auf der Abszisse, die prozentualen Häufigkeiten von  
 $p$ ,  $t$  und  $s$  auf der Ordinate aufgetragen. Die Kurven zei-  
gen folgendes:

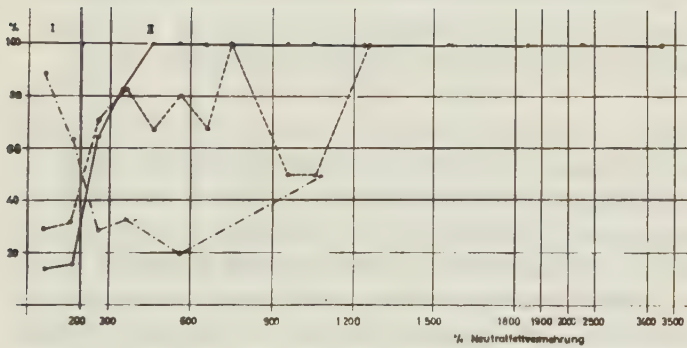


Abb. 4 Prozentuale Häufigkeit von papulösen, tuberösen und Sehnenxanthomen bei steigender Neutralfettvermehrung

p Die prozentuale Häufigkeit von p ist in Klasse 1 und 2 (Neutralfett bis zu 200 % der Norm) sehr klein (15 %), steigt dann stark an (auf 65 %) und erreicht in Klasse 5 (Neutralfett von 400 - 500 % der Norm) 100 %. Es entsteht anscheinend eine positive Korrelation zwischen wachsendem Neutralfett und der Häufigkeit von p.

t Die prozentuale Häufigkeit von t ist in Klasse 1 und 2 (Neutralfett bis zu 200 % der Norm) doppelt so groß wie für p (nämlich 30 %), steigt dann ebenfalls an (um 40 % auf 70 %), um sich dann nur noch wenig zu verändern. Es besteht anscheinend ebenfalls eine positive Korrelation zwischen t und steigendem Neutralfett, diese ist aber nicht so groß wie für p.

s Die prozentuale Häufigkeit von s ist in Klasse 1 und 2 sehr groß (90 - 65 %) und nimmt dann sprunghaft ab um 30 %. Bei Werten von > 400 % der Norm ist s extrem selten. Es besteht anscheinend eine negative Korrelation zwischen sehr hohen Neutralfettwerten und dem Auftreten von s.

Die Kurve zeigt also, daß in diesem Kollektiv anscheinend eine Beziehung zwischen dem Grad der Neutralfettvermehrung und der Häufigkeit von p, t und s besteht. Wenn eine solche Beziehung nicht vorliegt, müssen die prozentualen Häufigkeiten in jeder Klasse ungefähr gleich sein, die Kurven dementsprechend mehr oder weniger horizontal verlaufen; mit anderen Worten, es muß eine Normalverteilung vorliegen.

Die größten Unterschiede der prozentualen Häufigkeiten von p, t und s liegen zwischen Klasse 2 und 3. Wir legen hier eine Trennlinie und prüfen nach, ob die hohen Schwankungen der prozentualen Häufigkeiten nicht nur scheinbar sind infolge unterschiedlicher Patientenzahlen

Tabelle 1 Neutralfettvermehrung und Häufigkeit von p, t, s.

| N.F.-Vermehrung % | Zahl | p            | t            | s            |
|-------------------|------|--------------|--------------|--------------|
| 0 - 100           | 28   | 4 (14,29 %)  | 8 (28,57 %)  | 25 (89,29 %) |
| 101 - 200         | 25   | 4 (16,00 %)  | 8 (32,00 %)  | 17 (64,00 %) |
| 201 - 300         | 17   | 11 (64,71 %) | 12 (70,59 %) | 5 (29,41 %)  |
| 301 - 400         | 6    | 5 (83,33 %)  | 5 (83,33 %)  | 2 (33,33 %)  |
| 401 - 500         | 3    | 3 (100 %)    | 2 (66,67 %)  |              |
| 501 - 600         | 5    | 5 (100 %)    | 4 (80,00 %)  | 1 (20 %)     |
| 601 - 700         | 3    | 3 (100 %)    | 2 (66,67 %)  |              |
| 701 - 800         | 1    | 1 (100 %)    | 1 (100 %)    |              |
| 801 - 900         | 0    |              |              |              |
| 901 - 1000        | 2    | 2 (100 %)    | 1 (50 %)     |              |
| 1001 - 1100       | 2    | 2 (100 %)    | 1 (50 %)     | 1 (50 %)     |
| 1201 - 1300       | 1    | 1 (100 %)    | 1 (100 %)    |              |
| 1501 - 1600       | 1    | 1 (100 %)    |              |              |
| 1801 - 1900       | 1    | 1 (100 %)    |              |              |
| 2401 - 2500       | 1    | 1 (100 %)    |              |              |
| 3401 - 3500       | 1    | 1 (100 %)    |              |              |
|                   | 97   | 45           | 45           | 51           |

in den einzelnen Kästchen. Das Kollektiv wird also in zwei Gruppen geteilt und untersucht, ob die Häufigkeiten von p, t und s in beiden Gruppen signifikant verschieden sind. Hierzu wird der  $\chi^2$ -Test benutzt.<sup>+</sup>

Am Anfang der Berechnung steht die Null-Hypothese; die Merkmale Grad der Neutralfettvermehrung und das Auftreten der Merkmale p, t und s sind unabhängig voneinander. Als Überschreitungswahrscheinlichkeit wird  $p = 0,01$  gewählt, d.h. die Wahrscheinlichkeit, daß für die genannten Merkmale eine Normalverteilung vorliegt, muß gleich oder kleiner 0,01 sein. Bei  $p = 0,01$  werden nur 1 % der Beobachtungen durch Annahme einer Normalverteilung erklärt, d.h. es liegt keine Normalverteilung vor.

Tabelle 2 Häufigkeit von p bei steigendem Neutralfett

| Proz.N.F.-<br>vermehrung | p |            | nicht-p   |            |    |
|--------------------------|---|------------|-----------|------------|----|
| 0 - 200 %                | a | 8 (24,59)  | b         | 45 (28,41) | 53 |
| > 200 %                  | c | 37 (20,41) | d         | 7 (23,69)  | 44 |
|                          |   | 45         |           | 52         | 97 |
|                          |   |            | D = 16,59 |            |    |

Es handelt sich um eine 2 X 2 Tafel mit festen Randsummen und einem Freiheitsgrad. Die Buchstaben a, b, c und d bezeichnen die Beobachtungswerte, die Erwartungswerte stehen in Klammern. Der Wert D ist die Differenz zwischen Beobachtungswerten und Erwartungswerten; die Signifikanz der Unterschiede in den vier Kästchen wird umso größer sein, je größer D ausfällt. Der Tafelwert für  $p = 0,01$

<sup>+</sup>  
nach E. WEBER

bei einem Freiheitsgrad beträgt  $\chi^2$  ( $\text{Chi}^2$ ) = 6,63. Bei signifikanten Häufigkeitsunterschieden muß  $\chi^2 \geq 6,63$  sein.

Wir berechnen  $\chi^2$  nach der einfachen Formel und wenden außerdem die Korrektur von Yates an, da es sich um nicht sehr große Zahlen handelt.

$$\chi^2 = \frac{(ad - bc)^2 \cdot N}{(a + b)(a + c)(b + d)(c + d)}$$

Korrektur von Yates

$$\chi^2 = \frac{[(ad - bc) - 1/2 N]^2 \cdot N}{(a + b)(a + c)(c + d)(b + d)}$$

$$\chi^2 = \frac{(8 \cdot 7 - 37 \cdot 45)^2 \cdot 97}{(53 \cdot 44 \cdot 52 \cdot 45)} = 46,02$$

$$\chi^2 = \frac{[(8 \cdot 7 - 37 \cdot 45) - 48,5]^2 \cdot 97}{53 \cdot 44 \cdot 52 \cdot 45} = 48,83$$

Zu dem Wert  $\chi^2 = 48,83$  gehört eine Wahrscheinlichkeit  $p < 0,0005$ , daß eine Normalverteilung vorliegt; weniger als 1 % der Beobachtungen werden durch die Annahme einer Normalverteilung erklärt. Es handelt sich mit einer Wahrscheinlichkeit von  $p > 0,9995$  um eine Nicht-Normalverteilung, d.h. die Unterschiede der Häufigkeiten sind signifikant.

Ergebnis: Mit zunehmendem Neutralität steigt die Häufigkeit von papulöser Xanthomen.

Tabelle 3 Häufigkeit von t bei steigendem Neutralfett

| Proz.N.F.-<br>vermehrung | t          | nicht-t    |    |
|--------------------------|------------|------------|----|
| 0 - 200 %                | 16 (24,59) | 37 (28,41) | 53 |
| > 200 %                  | 29 (20,41) | 15 (23,59) | 44 |
|                          | 45         | 52         | 97 |

$$D = 8,59$$

$$X^2 = \frac{(16 \cdot 15 - 37 \cdot 29)^2 \cdot 97}{53 \cdot 44 \cdot 52 \cdot 45} = 12,33$$

mit der Korrektur von Yates

$$X^2 = \frac{[(16 \cdot 15 - 37 \cdot 29) - 48,5]^2 \cdot 97}{53 \cdot 44 \cdot 52 \cdot 45} = 13,81$$

Die Wahrscheinlichkeit für eine Normalverteilung bei  $X^2 = 13,81$  ist  $p < 0,005$ . Die Unterschiede sind signifikant.

Ergebnis: Mit zunehmendem Neutralfett steigt die Häufigkeit von tuberösen Xanthomen (Wahrscheinlichkeit  $p > 0,9995$ )

Tabelle 4 Häufigkeit von s bei steigendem Neutralfett

| Proz.N.F.-<br>vermehrung | s          | nicht-s    |    |
|--------------------------|------------|------------|----|
| 0 - 200 %                | 42 (27,86) | 11 (25,13) | 53 |
| > 200 %                  | 9 (23,13)  | 35 (20,86) | 44 |
|                          | 51         | 46         | 97 |

$$D = 14,14$$

$$\chi^2 = \frac{(42 \cdot 35 - 11 \cdot 9)^2 \cdot 97}{53 \cdot 44 \cdot 46 \cdot 51} = 33,32$$

mit Yates'scher Korrektur

$$\chi^2 = \frac{[(42 \cdot 35 - 11 \cdot 9) - 48,5]^2 \cdot 97}{53 \cdot 44 \cdot 46 \cdot 51} = 31,01$$

Die Unterschiede der Häufigkeiten in den vier Feldern sind statistisch signifikant. Die Wahrscheinlichkeit für eine Normalverteilung beträgt  $< 0,0005$ .

Ergebnis: Mit zunehmenden Neutralfett nimmt die Häufigkeit von Sehnenxanthomen ab (Wahrscheinlichkeit  $> 0,9995$ ).

Zusammenfassend kann man über die Beziehung zwischen der Höhe des Neutralfettes und dem Auftreten von papulösen, tuberösen und Sehnenxanthomen folgendes sagen: Papulöse und tuberöse Xanthome (Merkmale p und t) kommen bei hohen Neutralfettwerten (über 200 % der Norm) weitaus häufiger vor als bei normalen und mäßig erhöhten Neutralfettwerten (bis zu 200 % der Norm). Sehnenxanthome hingegen kommen bei normalen oder mäßig erhöhten Neutralfettwerten (bis zu 200 % der Norm) häufiger vor; bei stark erhöhtem Neutralfett sind sie extrem selten. Aus der Betrachtung der Kurve 4 kann man vermuten, daß die Zunahme von tuberösen Xanthomen bei steigendem Neutralfett nicht so groß ist wie die Zunahme der papulösen Xanthome bzw. die Abnahme der Sehnenxanthome. Dieser Eindruck wird durch die  $\chi^2$ -Werte 48,83, 13,81 und 31,01 bestätigt (der Wert 13,81 ist aber immer noch hoch signifikant), sowie durch Vergleich der Differenzen zwischen Beobachtungs- und Erwartungswerten  $D = 16,59, 8,59$  und  $14,14$ .

## II Cholesterinvermehrung und Häufigkeit von papulösen, tuberösen und Sehnenxanthomen

Auf dieselbe Weise wird jetzt untersucht, ob der Grad der Cholesterinvermehrung einen Einfluß auf die Häufigkeit von papulösen, tuberösen und Sehnenxanthomen ausübt. Die Patienten wurden nach der Höhe des Cholesterins geordnet und die Häufigkeit von p, t und s in jeder Klasse festgestellt (s. Tab. 5).

Tabelle 5 Cholesterinvermehrung und Häufigkeit von p, t und s.

| Chol.vermehrung | Zahl | p           | t           | s           |
|-----------------|------|-------------|-------------|-------------|
| 0 - 100         | 0    |             |             |             |
| 101 - 200       | 21   | 9 (42,86%)  | 7 (33,33%)  | 12 (57,14%) |
| 201 - 300       | 44   | 10 (22,73%) | 16 (36,36%) | 28 (63,64%) |
| 301 - 400       | 17   | 13 (76,47%) | 11 (64,71%) | 7 (41,18%)  |
| 401 - 500       | 11   | 9 (81,82%)  | 9 (81,82%)  | 4 (36,36%)  |
| 501 - 600       | 3    | 3 ( 100 %)  | 2 (66,67%)  | 0           |
| 601 - 700       | 1    | 1 ( 100 %)  | 0 0         | 0           |

In Abb. 5 ist Tabelle 5 graphisch dargestellt. Auch hier zeigt der Verlauf der Kurven, daß die prozentualen Häufigkeiten in den einzelnen Klassen schwanken; p und t steigen bei zunehmendem Cholesterin deutlich an, während die prozentualen Abweichungen von s in den verschiedenen Klassen nur mäßig sind. An die Stelle des steilsten Anstiegs bzw. Abfalls der Kurven, nämlich bei einem Cholesterinwert von 300 % der Norm wird eine Trennlinie gelegt und die Unterschiede in den beiden Gruppen mit Hilfe des  $\chi^2$  - Testes berechnet.

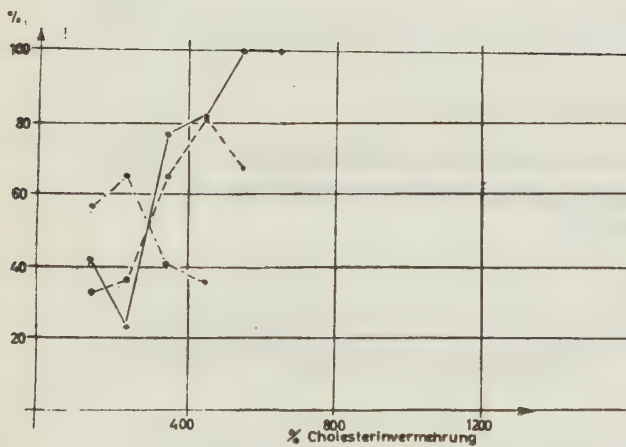


Abb.5 Prozentuale Häufigkeit von papulösen, tuberösen und Sehnenxanthomen bei steigender Cholesterinvermehrung

Tabelle 6 Häufigkeit von p bei steigendem Cholesterin

| Proz.Chol.-<br>vermehrung | p          | nicht-p    |    |
|---------------------------|------------|------------|----|
| 101 - 300 %               | 19 (30,15) | 46 (34,84) | 65 |
| > 300 %                   | 26 (14,84) | 6 (17,15)  | 32 |
|                           | 45         | 52         | 97 |

$$D = 11,15$$

$$\chi^2 = \frac{(19 \cdot 6 - 26 \cdot 46)^2 \cdot 97}{65 \cdot 32 \cdot 52 \cdot 45} = 23,32$$

Korrektur nach Yates

$$\chi^2 = \frac{[(19 \cdot 6 - 26 \cdot 46) - 48,5]^2 \cdot 97}{65 \cdot 32 \cdot 52 \cdot 45} = 24,47$$

$$\chi^2 = 25,47 \text{ entspricht } p < 0,0005$$

Ergebnis: Mit Zunahme des Cholesterins nimmt auch die Häufigkeit von papulösen Xanthomen zu  
( $p > 0,9995$ )

Tabelle 7 Häufigkeit von tuberösen Xanthomen bei steigendem Cholesterin

| Proz.Chol.-<br>vermehrung | t          | nicht-t    |    |
|---------------------------|------------|------------|----|
| 101 - 300 %               | 23 (30,15) | 42 (34,84) | 65 |
| > 300 %                   | 22 (14,84) | 10 (17,15) | 32 |
|                           | 45         | 52         | 97 |

$$D = 7,15$$

$$\chi^2 = \frac{(23 \cdot 10 - 22 \cdot 42)^2 \cdot 97}{65 \cdot 32 \cdot 52 \cdot 45} = 9,57$$

Korrektur nach Yates

$$\chi^2 = \frac{[(23 \cdot 10 - 22 \cdot 42) - 48,5]^2 \cdot 97}{65 \cdot 32 \cdot 52 \cdot 45} = 10,96$$

$\chi^2 = 10,96$  entspricht  $p < 0,001$

Ergebnis: Mit zunehmendem Cholesterin steigt die Häufigkeit von tuberösen Xanthomen ( $p > 0,999$ ).

Tabelle 8 Häufigkeit von Sehnenxanthomen bei steigendem Cholesterin

| Proz.Chol.-<br>vermehrung | s          | nicht-s    |    |
|---------------------------|------------|------------|----|
| 100 - 300 %               | 40 (34,17) | 25 (30,82) | 65 |
| > 300 %                   | 11 (16,82) | 21 (15,17) | 32 |
|                           | 51         | 46         | 97 |

$$D = 4,17$$

$$\chi^2 = \frac{(40 \cdot 21 - 25 \cdot 11)^2 \cdot 97}{65 \cdot 32 \cdot 46 \cdot 51} = 6,35$$

Korrektur nach Yates

$$\chi^2 = \frac{[(40 \cdot 21 - 25 \cdot 11) - 48,5]^2 \cdot 97}{65 \cdot 32 \cdot 46 \cdot 51} = 5,30$$

$\chi^2 = 5,30$  entspricht  $p < 0,025 > 0,01$ .

Ergebnis: Die geforderte Überschreitungswahrscheinlichkeit von 0,01 wird nicht erreicht. Eine Beziehung zwischen dem Grad der Cholesterinvermehrung und der Häufigkeit von Sehnenxanthomen läßt sich wohl vermuten, kann an dem vorliegenden Kollektiv jedoch nicht signifikant nachgewiesen werden.

Zusammenfassend kann man über die Beziehung zwischen der Höhe des Cholesterins und dem Auftreten von papulösen, tuberösen und Sehnenxanthomen folgendes sagen: Papulöse und tuberöse Xanthome (Merkmale p und t) kommen bei hohen Cholesterinwerten ( $> 300$  % der Norm) signifikant häufiger vor als bei Werten  $< 300$  % der Norm. Eine Beziehung zwischen der Höhe des Cholesterinwertes und dem Auftreten von Sehnenxanthomen läßt sich vermuten - im Sinne einer Abnahme bei hohen Werten - aber nicht mit der geforderten Überschreitungswahrscheinlichkeit nachweisen.

### III Phosphatidvermehrung und Häufigkeit von papulösen, tuberösen und Sehnenxanthomen.

Um die Beziehung zwischen der Höhe der Phosphatide und dem Auftreten von papulösen, tuberösen und Sehnenxanthomen zu untersuchen, wurden die Patienten nach ihren Phosphatidwerten geordnet und die prozentuale Häufigkeit von p, t und s in jeder Klasse festgestellt (s. Tab. 9). In Abb. 6 ist Tabelle 9 graphisch dargestellt. Man sieht, daß die prozentualen Häufigkeiten in den einzelnen Klassen deutlich schwanken; p und t steigen bei einer Überschreitung von 200 % der Norm an, während s sich umgekehrt verhält, es wird darum hier die Trennlinie gelegt und  $\chi^2$  für alle Kombinationen berechnet.

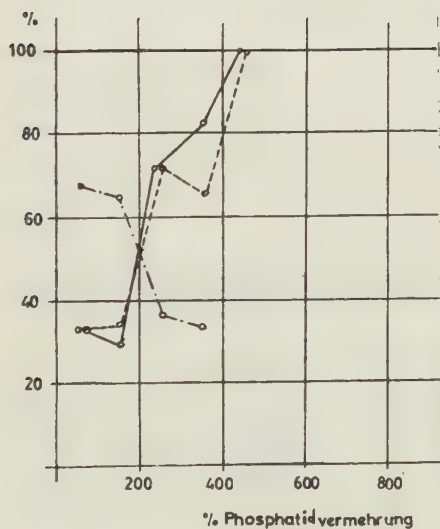


Abb.6 Prozentuale Häufigkeit von papulösen, tuberösen und Sehnenxanthomen bei steigender Phosphatidvermehrung

Tabelle 9 Häufigkeit von p, t, s bei steigenden Phosphatiden

| Phosph.-<br>vermehrung | Zahl | t             | p             | s             |
|------------------------|------|---------------|---------------|---------------|
| 0 - 100                | 3    | 1 = (33,33%)  | 1 = (33,33%)  | 2 = (66,67%)  |
| 101 - 200              | 59   | 20 = (33,90%) | 17 = (28,81%) | 38 = (64,41%) |
| 201 - 300              | 25   | 18 = ( 72 % ) | 18 = ( 72 % ) | 9 = (36,00%)  |
| 301 - 400              | 6    | 4 = (66,67%)  | 5 = (83,33%)  | 2 = (33,33%)  |
| 401 - 500              | 2    | 2 = (100 % )  | 2 = (100 % )  | 0             |
| 501 - 600              | 0    |               |               |               |
| 601 - 700              | 0    |               |               |               |
| 701 - 800              | 1    |               | 1 = (100 % )  |               |
| 801 - 900              | 0    |               |               |               |
| 901 - 1000             | 1    |               | 1 = (100 % )  |               |
|                        | 97   | 45            | 45            | 51            |

Tabelle 10 Häufigkeit von p bei steigenden Phosphatiden

| Proz.Phos.-<br>vermehrung | p          | nicht-p    |    |
|---------------------------|------------|------------|----|
| 0 - 200 %                 | 18 (28,76) | 44 (33,24) | 62 |
| > 200 %                   | 27 (16,24) | 8 (18,76)  | 35 |
|                           | 45         | 52         | 97 |

$$D = 10,76$$

$$\chi^2 = \frac{(18 \cdot 8 - 44 \cdot 27)^2 \cdot 97}{62 \cdot 35 \cdot 52 \cdot 45} = 20,82$$

Korrektur nach Yates

$$\chi^2 = \frac{[(18 \cdot 8 - 44 \cdot 27) - 48,5]^2 \cdot 97}{62 \cdot 35 \cdot 52 \cdot 45} = 22,80$$

$\chi^2 = 22,80$  entspricht  $p < 0,0005$

Ergebnis: Mit Zunahme der Phosphatide steigt die Häufigkeit von papulösen Xanthomen ( $p > 0,9995$ ).

Tabelle 11 Häufigkeit von t bei steigenden Phosphatiden

| Proz.Phos.-<br>vermehrung | t          | nicht-t    |    |
|---------------------------|------------|------------|----|
| 0 - 200 %                 | 21 (28,76) | 41 (33,24) | 62 |
| > 200 %                   | 24 (16,24) | 11 (18,76) | 35 |
|                           | 45         | 52         | 97 |

$$D = 7,76$$

$$\chi^2 = \frac{(21 \cdot 11 - 41 \cdot 24)^2 \cdot 97}{62 \cdot 35 \cdot 52 \cdot 45} = 10,83$$

Korrektur nach Yates

$$\chi^2 = \frac{[(21 \cdot 11 - 41 \cdot 24) - 48,5]^2 \cdot 97}{62 \cdot 35 \cdot 52 \cdot 45} = 12,27$$

$\chi^2 = 12,27$  entspricht  $p < 0,0005$

Ergebnis: Mit Zunahme der Phosphatide steigt die Häufigkeit von tuberösen Xanthomen ( $p > 0,9995$ ).

Tabelle 12 Häufigkeit von s bei steigenden Phosphatiden

| Proz.Phos.<br>vermehrung | s          | nicht-s    |    |
|--------------------------|------------|------------|----|
| 0 - 200 %                | 40 (32,60) | 22 (29,40) | 62 |
| 200 %                    | 11 (18,40) | 24 (16,60) | 35 |
|                          | 51         | 46         | 97 |

$$D = 7,40$$

$$\chi^2 = \frac{(40 \cdot 24 - 22 \cdot 11)^2 \cdot 97}{62 \cdot 35 \cdot 46 \cdot 51} = 9,82$$

Korrektur nach Yates

$$\chi^2 = \frac{[(40 \cdot 24 - 22 \cdot 11) - 48,5]^2}{62 \cdot 35 \cdot 46 \cdot 51} = 8,54$$

$\chi^2 = 8,54$  entspricht  $p < 0,005 > 0,001$

Ergebnis: Mit Zunahme der Phosphatide nimmt die Häufigkeit von Sehnenxanthomen ab ( $p > 0,995$ ).

Zusammenfassend kann man über die Beziehung zwischen der Höhe des Phosphatidwertes und dem Auftreten von Xanthomen folgendes sagen: Papulöse und tuberöse Xanthome kommen bei hohen Phosphatidwerten ( $> 200$  % der Norm) signifikant häufiger vor als bei Werten  $< 200$  % der Norm. Sehnenxanthome verhalten sich umgekehrt, ihre Häufigkeit nimmt bei Zunahme der Phosphatide ab.

Zusammenfassung der Ergebnisse über die Beziehung zwischen der Höhe des Neutralfettes, des Cholesterins und der Phosphatide und dem Auftreten von papulösen, tuberösen und

Sehnenxanthomen bei einem Kollektiv von 97 Patienten: Ordnet man die Patienten nach der Höhe der drei Fettfraktionen und notiert die Häufigkeit von papulösen, tuberösen und Sehnenxanthomen in den einzelnen Klassen, so findet man erhebliche Unterschiede. Sowohl papulöse als auch tuberöse Xanthome nehmen an Häufigkeit zu bei steigenden Neutralfett-, Cholesterin- und Phosphatidwerten. Die Häufigkeitsunterschiede sind statistisch signifikant. Papulöse und tuberöse Xanthome verhalten sich qualitativ gleichartig wenn auch quantitativ etwas verschieden, was sich in den  $\chi^2$  - Werten und den D - Werten ausdrückt.

|         | Neutralfett      | Cholesterin | Phosphatide |
|---------|------------------|-------------|-------------|
| papulös | $\chi^2 = 48,83$ | 25,47       | 22,80       |
| tuberös | $\chi^2 = 13,81$ | 10,96       | 12,27       |
| papulös | D = 16,59        | 11,15       | 10,76       |
| tuberös | D = 8,59         | 7,15        | 7,76        |

(Die  $\chi^2$  - Werte für die Häufigkeitsunterschiede des Merkmales "papulöse Xanthome" bei hohen und niedrigen Neutralfett-, Cholesterin- und Phosphatidwerten sind wesentlich höher als für das Merkmal "tuberöse Xanthome"; diese sind aber ebenfalls noch hoch signifikant. Ebenso sind die Differenzwerte (D) zwischen Beobachtungs- und Erwartungswerten in den 4-Felder-Tafeln für das Merkmal "papulös" größer als für das Merkmal "tuberös").

Entgegengesetzt verhalten sich die Sehnenxanthome. Ihre Häufigkeit nimmt ab bei Zunahme des Neutralfettes und der Phosphatide; die Beziehung zwischen dem Cholesterinwert und der Häufigkeit von Sehnenxanthomen wurde in dem vorliegenden Kollektiv als nicht signifikant angenommen. Ein

ausschließlicher Zusammenhang zwischen tuberösen Xanthomen, Sehnenxanthomen und "Hypercholesterinämie", sowie zwischen papulösen Xanthomen und "Hyperlipämie" läßt sich nicht nachweisen. Papulöse und tuberöse Xanthome sind beide mit der Höhe des Gesamtfettes korreliert, während für die Entstehung von Sehnenxanthomen noch ein anderer Faktor maßgebend zu sein scheint, da sie bei Patienten mit nur mäßiger Erhöhung der Blutfettwerte weitaus häufiger vorkommen.

#### IV Der Zusammenhang zwischen Hyperlipidämie, Herz-Gefäß-Komplikationen und Xanthelasmen.

Nach der klassischen Einteilung der Hyperlipidämien gehören Xanthelasmen sowie Herz-Gefäß-Komplikationen (Angina pectoris, Herzinfarkt, frühzeitiger Herztod, Arteriosklerose) in die Gruppe der Hypercholesterinämien. Das Cholesterin wird bei diesen Patienten als der ursächliche Faktor für eine häufige und frühzeitige Herz-Gefäß-Erkrankung aufgefaßt. Dazu muß nun folgendes bemerkt werden: In der Pathologie werden unter dem Sammelbegriff "Arteriosklerose" verschiedene pathologische Substrate verstanden. Man unterscheidet die reine Lipoidablagerung = Atheromatose (Cholesterinablagerung) von der Sklerose. Beides sind verschiedene Stadien desselben Vorganges, der allmählich zur Verlegung der Arterienlichtung führt; Atheromatose und Sklerose können auf denselben Stellen miteinander abwechseln und Schichten bilden. BÜCHNER (20) betont, daß nur bei den Hypercholesterinämien das Cholesterin der ursächliche Faktor für eine frühzeitige Gefäßschädigung ist.

Betrachtet man nun die oben genannte Zuordnung von Herz-Gefäß-Komplikationen zur Gruppe der "Hypercholesterinämien"

vom Standpunkt des Statistikers, heißt das:

- 1) Patienten mit Hypercholesterinämie haben signifikant mehr (mit größerer Wahrscheinlichkeit) Herz-Gefäßschäden als Patienten mit Hyperlipämie und außerdem mehr Herz-Gefäßschäden als normale Patienten ohne Hypercholesterinämie derselben Altersklasse.
- 2) Diese Gefäßschäden gehören histologisch zum Typ der Atheromatose. Wenn bei einem Patienten mit Hyperlipämie Gefäßerkrankungen festgestellt werden, gehören sie zum Typ der gewöhnlichen altersbedingten Arteriosklerose und nicht zur Atheromatose.

Zu 1) Der Vergleich von Patienten mit hypercholesterinämischer Xanthomatose mit einem altersmäßig ebenso zusammengesetzten "Normalkollektiv" in Bezug auf die Häufigkeit von Herz-Gefäßschäden fehlt bisher in der Literatur.

Zu 2) Ob die Gefäßschäden eines Patienten mehr zum Typ der reinen Atheromatose oder mehr zur gewöhnlichen altersbedingten Arteriosklerose gehören, läßt sich klinisch nicht entscheiden. Zur Beantwortung dieser Frage müßte man ein genügend großes Kollektiv autopsisch untersuchter Fälle heranziehen. Dieses Kollektiv steht nicht zur Verfügung.

Es wurde nun der Versuch unternommen, wie oben für die Xanthome zu prüfen, ob sich vielleicht eine Abhängigkeit zwischen dem Grad der Neutralfettvermehrung sowie dem Grad der Cholesterinvermehrung und der Häufigkeit von Herz-Gefäßerkrankungen und Xanthelasmen findet (Tab. 13).

Die graphische Darstellung der Tabelle 13 (Abb. 7 und 8) zeigt, daß die prozentualen Schwankungen gering sind.

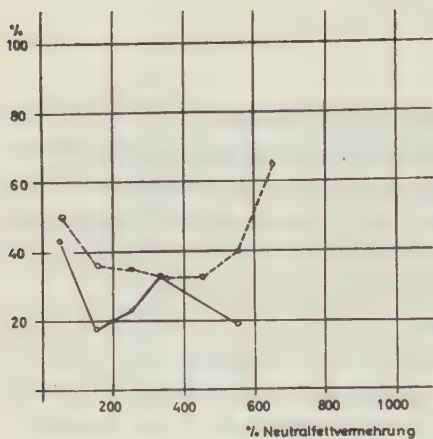


Abb.7 Prozentuale Häufigkeit von Herz-Gefäß-Erkrankungen und Xanthelasmen bei steigender Neutralfettvermehrung

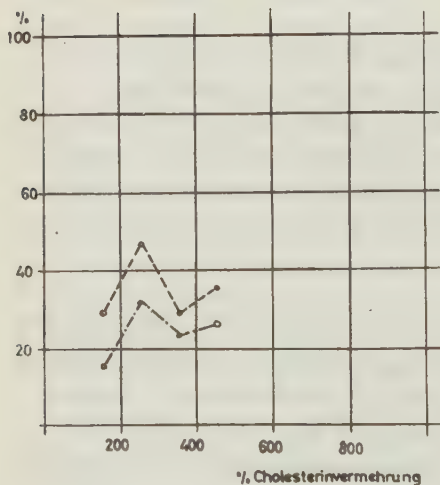


Abb.8 Prozentuale Häufigkeit von Herz-Gefäß-Erkrankungen und Xanthelasmen bei steigender Cholesterinvermehrung

Das Merkmal "Herz-Gefäßerkrankung" verteilt sich ungefähr gleichmäßig über das ganze Kollektiv unabhängig von der Höhe des Neutralfettes oder des Cholesterins. (Der steile Anstieg der Kurve in Abb. 7 in der letzten Klasse ist nicht signifikant, da es sich hier nur um drei Patienten handelt).

Tabelle 13 N.F.Gehalt und Häufigkeit von Herz-Gefäß-  
erkrankungen und Xanthelasmen.  
Chol.Gehalt und Häufigkeit von Herz-Gefäß-  
erkrankungen und Xanthelasmen.

| N.F.<br>Vermehr. | Zahl | H.G.erkr.   | Xanthelas.  | Chol.<br>Verm. | Zahl | H.G.erkr.   | Xanthe-<br>las. |
|------------------|------|-------------|-------------|----------------|------|-------------|-----------------|
| 0 - 100          | 23   | 14 (50,00%) | 12 (42,86%) | 0 - 100        | 0    |             |                 |
| 101 - 200        | 25   | 9 (36,00%)  | 3 (17,65%)  | 101-200        | 21   | 6 (28,57%)  | 3 (14,29%)      |
| 201 - 300        | 17   | 6 (35,29%)  | 6 (24,00%)  | 201-300        | 44   | 21 (47,73%) | 14 (31,82%)     |
| 301 - 400        | 6    | 2 (33,33%)  | 2 (33,33%)  | 301-400        | 17   | 5 (29,41%)  | 4 (23,53%)      |
| 401 - 500        | 3    | 1 (33,33%)  | 0           | 401-500        | 11   | 4 (36,36%)  | 3 (27,27%)      |
| 501 - 600        | 5    | 2 (40,00%)  | 1 (20 %)    | 501-600        | 3    | 0           | 0               |
| 601 - 700        | 3    | 2 (66,67%)  | 0           | 601-700        | 1    | 0           | 0               |
| > 700            | 10   | 0           | 0           |                |      |             |                 |
|                  | 97   | 30          | 24          |                | 97   | 36          | 24              |

Bei dem Merkmal "Xanthelasma" bestehen ebenfalls nur geringe Häufigkeitsunterschiede, so daß ein Zusammenhang zwischen der Höhe des Neutralfettgehaltes bzw. der Höhe des Cholesteringehaltes und dem Auftreten von Xanthelasmen nicht anzunehmen ist. Auf Grund der Kurvenbilder wurde daher auf eine

rechnerische Bearbeitung verzichtet.

Insgesamt hatten von 97 Patienten mit hyperlipidämischer Xanthomatose 36 (= 37 %) gleichzeitig eine Herz-Gefäß-Erkrankung. Dieser Prozentsatz erscheint hoch, er ist aber nicht sicher zu bewerten, da der Vergleich mit einem altersmäßig ebenso zusammengesetzten "Normalkollektiv" fehlt.

Xanthelasmen waren bei 24 (= 25 %) von 97 Patienten vorhanden. Der Prozentsatz von Xanthelasmen in der Gesamtbevölkerung ist nicht bekannt, so daß eine sichere Vergleichsmöglichkeit fehlt, er ist vermutlich jedoch weit niedriger als 25 %; ein Zusammenhang zwischen hyperlipidämischen Xanthomatosen und Xanthelasmen ist daher anzunehmen, wenn auch Xanthelasmen bei Menschen mit völlig normalen Blutfettwerten ohne Hautbefund vorkommen.

## Zusammenfassung

### Zur Frage der Einteilung der hyperlipidämischen Xanthomatosen

1. Gegenstand der vorliegenden Arbeit war die Frage, ob sich in einem aus der Literatur zusammengestellten Kollektiv von Patienten mit hyperlipidämischer Xanthomatose signifikant verschiedene Gruppen herausheben, die man als selbständige Krankheitsbilder voneinander abgrenzen muß. Als entscheidende Symptome, die praktisch für alle Einteilungssysteme der hyperlipidämischen Xanthomatosen mehr oder weniger maßgebend sind, gelten 1) blutchemisch: die Höhe von Neutralfett, Cholesterin und Phosphatiden, 2) klinisch: papulöse, tuberöse und Sehnenxanthome, Herz-Gefäßkomplikationen und Xanthelasmen. Diese Elemente muß man daher als minimale statistische Forderung für den Krankenbericht eines solchen Patienten aufstellen.

2. Nach Auswertung der Literatur von 1950 - 59 fanden sich 320 Patienten, deren klinische und blutchemische Daten auf Fragebögen registriert wurden. Von diesen 320 Patienten waren bei 106 die genannten Elemente angeführt, sie bilden das Material der vorliegenden Untersuchung. In dem Kollektiv von 106 Patienten fanden sich 9 Patienten mit einer sog. biliären Cirrhose. Dieses Krankheitsbild ist durch seine Symptomatik: chronischer Ikterus, Xanthome und extrem hohe Cholesterin- und Phosphatidwerte am eindeutigsten definiert, die Patienten wurden daher aus dem Kollektiv herausgenommen und als Kollektiv III bezeichnet, die übrigen 97 Patienten als Kollektiv I (Hyperlipidämien mit Xanthomen). Ein kleineres Kollektiv

von 29 Patienten mit Hyperlipidämie jedoch ohne Hautbefund, deren Krankenberichte in demselben Zeitraum publiziert worden waren, wurde als Kollektiv II zusammengestellt. Das Basismaterial für das Hauptthema dieser Arbeit bildet Kollektiv I.

3. Beim Vergleich der drei Fettfraktionen miteinander ist es zweckmäßig, nicht die absoluten Werte zu verwenden sondern diese vorher in die sog. prozentuale Vermehrung umzurechnen (Division der absoluten Werte durch den maximalen Normalwert). Die Patienten wurden jeweils nach der Höhe der prozentualen Vermehrung des Neutralfettes, des Cholesterins und der Phosphatide geordnet und graphisch dargestellt. Es zeigte sich, daß man ein klares Bild nur erhält, wenn man sich nach der Höhe des Neutralfettes richtet (Abb. 1). Das Neutralfett ist als die entscheidende Variable anzusehen, es bewegt sich von normalen bis zu excessiv hohen Werten. Das Cholesterin ist immer erhöht und hat eine wesentlich geringere Streubreite.

4. Die Darstellung der Serumwerte als Stapeldiagramm (Abb. 2) zeigt, daß man auf der einen Seite Patienten mit Überwiegen des Neutralfettes am Gesamtfett, auf der anderen Seite Patienten mit Überwiegen des Cholesterins am Gesamtfett, dazwischen solche mit ungefähr gleichmäßiger Verteilung der drei Fettfraktionen auf das Gesamtfett findet; zwischen diesen drei Typen finden sich gleitende Übergänge, jedoch keine scharfen Treppenbildungen.

5. Durch Berechnung der Korrelationskoeffizienten wurden die Beziehungen zwischen den drei Fettfraktionen Neutralfett, Cholesterin und Phosphatide ( $x$ ,  $y$  und  $z$ )

rechnerisch untersucht. Es war die Frage zu klären, ob  
1) hohe Cholesterinwerte mit normalen oder höchstens geringfügig erhöhten Neutralfettwerten sowie mit leicht erhöhten Phosphatidwerten korreliert sind und ob  
2) hohe Neutralfettwerte mit niedrigen bzw. mäßig erhöhten Cholesterin- und Phosphatidwerten korreliert sind.

Eine solche Beziehung wurde nicht gefunden. Die Korrelationen xy (Neutralfett/Cholesterin), yz (Cholesterin/Phosphatide) und xz (Neutralfett/Phosphatide) sind schwach positiv, d.h. bei dem größeren Teil der Patienten (83 %, 74 %, 67 %) verhalten sich xy, yz und xz unabhängig oder willkürlich, auftretende Kombinationen von bestimmten xy, yz und xz sind zufällig; bei dem kleineren Teil der Patienten ( 17 %, 26 %, 33 %) kann man bei Zunahme von x auch ein Anwachsen von y und z und bei Zunahme von y ein Anwachsen von z annehmen. Kombinationen eines hohen x-Wertes mit einem niedrigen y-Wert bzw. eines hohen y-Wertes mit einem niedrigen x-Wert haben keine höhere Wahrscheinlichkeit als die dazwischen liegenden Kombinationen. Eine statistisch signifikante Trennung von Kollektiv I in zwei Gruppen mit strenger Unterscheidung von Hyperlipämien und Hypercholesterinämien läßt sich nicht vornehmen.

6. Dieselben Ergebnisse gelten für Kollektiv II, jedoch fallen hier die Korrelationskoeffizienten höher aus. Man kann daraus schließen, daß Kollektiv II ein wesentlich einheitlicheres Patientengut darstellt.

7. Der Vergleich der Korrelationskoeffizienten von Kollektiv I und II zeigt, daß beide Stichproben nicht derselben Grundgesamtheit entstammen. Eine etwaige Fest-

stellung von höheren Durchschnittswerten der Serumlipide in Kollektiv I wäre daher nicht signifikant.

8. Zwischen der Höhe des Neutralfettes, des Cholesterins und der Phosphatide und dem Auftreten von papulösen tuberösen und Sehnenxanthomen finden sich signifikante Beziehungen. Ordnet man die Patienten nach der Höhe der drei Fettfraktionen und notiert die Häufigkeit der genannten Merkmale (p, t und s) in den einzelnen Klassen, ergeben sich deutliche Unterschiede. Berechnet man diese Unterschiede mit Hilfe des  $\text{Chi}^2$ -Testes, so zeigt sich, daß bei Zunahme des Gesamtfettes die Häufigkeit von papulösen und tuberösen Xanthomen steigt, während die Häufigkeit von Sehnenxanthomen abnimmt.

9. Eine Beziehung zwischen dem Grad der Neutralfett- und Cholesterinvermehrung und dem Auftreten von Herz-Gefäßkomplikationen und Xanthelasmen ließ sich nicht nachweisen.

## Literaturverzeichnis

### Monographien.

1. BÜRGER, M.: Die Lipoidosen  
Hdb.inn.Med. 3.Aufl.Bd.VI/2 (1944)
2. FLEISCHMAJER, R.: The Dyslipidoses  
Springfield, Charles C.Thomas (1960)
3. FROELICH, A.L.: Les xanthomatoses  
Bruxelles: Edit."Acta Medica Belgica"  
1951 319 S.u.46 Abb.
4. HOFF, F.: Klinische Physiologie und Pathologie  
6. Aufl. Georg Thieme Verlag Stuttgart
5. SCHETTLER, G.: Xanthomatosen  
Hdb.inn.Med. 4.Aufl. Bd. VII/2,  
S. 609 - 778
6. SCHULZE, G.: Das Lipoidsyndrom und die essentielle  
Hyperlipämie  
Erg.inn.Med., N.F. Bd. 10 S. 52 - 103
7. THANNHAUSER, S.J.: Lipoidoses  
3. Auflage (1958), Verlag: Grune und  
Stratton New York a. London
8. WEBER, E.: Grundriß der biologischen Statistik  
(1964) Gustav Fischer, Jena
9. WOLFF de, P.: Bedryfsstatistiek  
6. Aufl. M. Samson N.V. Alphen a/d.Rijn

---

10. ADDISON, T.,  
GULL, W.: On a certain affection of the skin  
vitiligoidea (a) plana; (b) tuberosa;  
Guy's Hosp. Rep. 7, 265 (1851)
11. ADLERSBERG, D.: Inborn errors of lipid metabolism  
Arch. Path. 60, 481 (1955)
12. ADLERSBERG, D.,  
DRACHMAN, S.R.,  
SCHAEFER, L.: Development of Hypercholesteremia  
during Cortisone and ACTH-Therapy  
J.A.M.A. 144, 909 (1950)
13. ANDREWS, G.C.: Xanthoma tuberosum multiplex (familial)  
Arch. of Dermat. 74, 440 (1956)
14. BÄFVERSTEDT, B.: Case of xanthomatosis cutis diabetica  
Acta dermato-vener. 31, 493 (1951)

15. BARR, D.P.,  
ROTHBARD, S.,  
EDER, H.A.:  
Atherosklerosis and aortic stenosis  
in hypercholesteremic xanthomatosis  
J.Amer.Med.Assoc. 156, 943 - 947  
(1954)
16. BLOOM, D.:  
Cutaneous xanthomatosis associated  
with obstructive biliary cirrhosis  
Arch. Dermat. 76, 803 (1957)
17. BORRIE, P.:  
Essential hyperlipemia and idiopathic  
hypercholesterolemic xanthomatosis  
Brit.J.Med. 5050, 911 (1957)
18. BORRIE, P.:  
Idiopathic hypercholesterolemic  
xanthomatosis with hyperlipemia  
Brit.J.Dermat. 69, 223 (1957)
19. BRISKAS, S.  
DOULIOPOULOS, T.,  
LAHAM, J.:  
Cardiac complications of xanthomatosis  
Cardiologia (Basel) 21, 35 (1952)
20. BÜCHNER, F.:  
Allgemeine Pathologie  
3. Aufl. Urban und Schwarzenberg  
München
21. BUTTERWORTH, T.:  
Influence of pressure on nodules of  
xanthoma tuberosum  
Arch. of Dermat. 68, 545 (1953)
22. CALVERT, H.:  
Hypercholesteremic familial xanthoma-  
tosis  
Brit.J.Dermat. 65, 383 (1953)
23. CARTEAUD, A.,  
MAMAU, H.:  
Sur deux cas de xanthomatose. Hyper-  
lipémie essentielle et xanthomatose  
familiale  
Action d'l'héparine locale  
Semaine Hôp. 1956: 1501
24. CHAMBARD, E.:  
Des formes anatomiques du xanthelasma  
cutané.  
Ann. Derm. Syph. 10, 241 (1878 - 1889)
25. CHESTER, B.J.:  
Idiopathic hyperlipemia with secon-  
dary eruptive xanthoma  
Arch. of Dermat. 70, 834 - 836 (1954)

26. CROCKER, A.C.: Skin xanthomatosis in childhood  
Pediatrics 8, 573 (1951)
27. CURTIS, A.C.,  
BLAYLOCK, H.C.: Secondary eruptive xanthomatosis due  
to myxedema. A genetic and metabolic  
study.  
Arch. of Dermat. 66, 460 (1952)
28. DUGOIS, P.,  
BEAUDOING, A.,  
GAGNAIRE, J.: Eruption de xanthomes au cours d'une  
polycorie glycogénique du foie  
Bull. Soc. franc. Dermat. 65,  
173 - 174 (1958)
29. EDELSTEIN, A.J.,  
BEERMAN, C.A.,  
GREENE, R.C.: Secondary eruptive xanthoma and naevus  
unius lateris with lipid nephrosis  
Arch. of Dermat. 72, 275 (1955)
30. EGGSTEIN, M.: Essentielle Hyperlipämie und Xantho-  
matosis diabetica  
Ärztl. Wschr. 1958 - 683
31. EVERETT, M.A.: Cutaneous xanthomas. A reappraisal  
of their significance.  
Arch. Derm. 78, 334 - 338 (1958)
32. FAVARGER, P.,  
JADASSOHN, W.,  
PAILLARD, R.,  
MUSSO, E.: Xanthomes éruptifs et lipémie  
extraordinaire  
Dermatologica 108, 445 (1954)
33. FRANK, L.,  
LEWITT, L.M.: Idiopathic hyperlipemia with secondary  
xanthomatosis. Report of a case  
Arch. of Dermat. 64, 434 (1951)
34. FISCHER, E.: Eruptive Xanthome  
Dermatologica (Basel) 112, 544 (1956)
35. FRAZIER, N.Ch.: Essential hyperlipemia with  
xanthomatosis  
Arch. of Dermat. 68, 350 (1953)
36. FRAZIER, Ch., N.,  
HERBST, S.: Essential hyperlipemia  
Arch. of Dermat. 71, 137 - 139 (1955)
37. GADRAT, J.,  
BAZEK, A.,  
DUPRÉ, DOUSTE-BLAZY: Xanthomes miliaires et très forte hyper-  
lipémie évouluant en poussées déclan-  
chées par une alimentation hyperlipi-  
dique; "hyperlipémie essentielle de  
l'adulte avec éruption secondaire de  
xanthomes  
Bull. Soc. franc. Dermat. 59, 359 (1952)

38. GADRAT, J.: L'hyperlipémie essentielle  
Bull. Soc. franc. Dermat. 61,  
424 (1954)
39. GARB, B.: Xanthoma tuberosum multiplex  
Arch. of Dermat. 70, 824 (1954)
40. GILBERT-DREYFUS, A.,  
SIGUIER, F.: Cirrhose ictéro-pigmentaire sidéro-  
lipidique  
Semaine Hôp. 1954, 3542
41. GOTTRON, E.: Xanthoma tuberosum und Xanthodermie  
Dermat. Wschr. H. 9, 225 (1956)
42. GRABENER, E.,  
BROHDEHL, J.: Kardiovaskuläres Syndrom bei hyper-  
cholesterinämischer Xanthomatose  
Ärztl. Wschr., 15, 172 (1960)
43. GRACIANSKY, P. de,  
GRUPPER, Ch.,  
CECCALDI,  
DALION: Xanthomatose améliorée par le trait-  
ment à l'héparin  
Bull. Soc. franc. Dermat. 60, 10  
(1953)
44. GUMPEL, R. C.,  
LIPTON, P.: Xanthoma diabeticorum  
Arch. Int. Med. 96, 560 (1955)
45. GURAVICH, J. L.: Familial hypercholesteremic xantho-  
matosis. A preliminary report  
Amer. J. Med. 26, 8 (1959)
46. HAENSCH, R.: Heparin-Therapie und Klinik der idio-  
pathischen hyperlipidämischen Xantho-  
matosen  
Arch. klin. u. exper. Dermat. 205  
512 - 25 (1958)
47. HARRIS-JONES, J. N.,  
GRAHAME-JONES, E.,  
WELLS, P. G.: Xanthomatosis and essential hyperchole-  
sterolemia  
Lancet 1, 855 (1957)
48. HAUBRICH, W. S.,  
SANCETTA, S. M.: Spontaneous recovery from hepato-bilia-  
ry disease with xanthomatosis  
Gastroenterology 26 - 658 (1954)

49. HELLER, T.M.,  
SCHWARTZMAN, J.:  
Von Gierke's Disease. Report of a  
case with marked Hypercholesterolemia  
Arch. Pediat. 67 - 197 (1950)
50. HERGER:  
Xanthomata tuberosa  
Zentralbl.Haut u.Geschlkr. 78, 407  
(1952)
51. HICKS, J.H.,  
MULLINS, J.F.:  
Pruritus of liver disease (xanthoma-  
tous biliary cirrhosis)  
Arch. of Dermat. 71, 46 (1955)
52. HÖFS:  
Xanthelasma papulosum mit Xanthoder-  
mie bei Diabetes mellitus  
Dermat. Wschr. 1956, 822
53. HOOD, B.,  
ANGERVALL, G.:  
Studies in essential hypercholestero-  
lemia and xanthomatosis. Relationship  
between age, sex, cholesterol concen-  
trations in plasma fractions, and  
size of tendinous deposits  
Amer. J. Med. 26, 30 (1959)
54. HOLTORFF, J.,  
HALLER, H.:  
Ein Beitrag zur Hyperlipidämie in  
der Schwangerschaft  
Zbl. Gynäk. 77 - 1685 (1955)
55. JENTSCH, G.:  
Hypercholesterinämische Xanthomatose  
Derm. Wschr. 1959, 1272
56. KALKOFF, K.:  
Xanthoma planum et tuberosum partim  
striatum bei biliärer xanthomatöser  
Cirrhose.  
Hautarzt 12, 536 (1951)
57. KLAK, W.,  
WELLS, G.C.:  
Xanthoma tuberosum multiplex  
Arch. of Dermat. 69, 758 (1954)
58. KLATSKIN, E.,  
GORDON, M.:  
Relationship between relapsing  
Pancreatitis and Essential Hyperli-  
pemia  
Am. J. Med. 12, 3 (1952)

59. KORTING, G.W.: Zur Kenntnis und Behandlung der Xanthomatosen  
Dermat. Wschr. 124, 689 (1951)
60. KUSKE, H.J.,  
PASCHOUD, M.,  
SOLTERMANN, W.: Xanthoma tuberosum multiplex  
Dermatologica 114, 303 (1957)
61. LEONHARD, J.C.: Hereditary hypercholesterolaemic Xanthomatosis  
Lancet 1956 - 1239
62. LEONHARDI, G.: Fettstoffwechseluntersuchungen bei Xanthomatosen.  
Arch. f. klin. u. exp. Dermat. 206, 582 (1956)
63. LEONHARDI, G.: Xanthomatosen und verwandte Erkrankungen  
Arch. klin. u. exp. Dermat. 219, 821 (1964)
64. LEVER, W.F.: Primary hypercholesteremic xanthomatosis and idiopathic hyperlipemia  
Bull. N. E. Med. Center 15, 140 (1953)
65. LEVER, W.F.,  
SMITH, P.A.,  
HURLEY, N.A.: Idiopathic hyperlipemic and primary hypercholesteremic xanthomatosis  
J. Invest. Dermat. 22, 33 (1954)
66. LEVER, W.F.,  
KLEIN, E.: Idiopathic hyperlipemia and primary hypercholesteremic xanthomatosis: a group of 4 cases.  
Arch. Derm. 77, 461 - 462 (1958)
67. LEWE, J.A.: Xanthoma diabeticorum  
Arch. of Dermat. 73, 177 (1956)
68. LORINCZ, A.L.: Hyperlipemic xanthomatosis  
Arch. of Dermat. 70, 370 (1954)

69. MAHER, J.A.,  
EPSTEIN, F.H.,  
HAND, E.A.:  
Xanthomatosis and coronary heart  
disease. Nekropsy studies of two  
affarent siblings  
Arch. intern. Med. 102 - 437 (1958)
70. MALMROS, H.,  
SWAHN, B.,  
TRUEDSSON, E.:  
Essential Hyperlipemia  
Acta med. Scand. 149, 91 (1954)
71. MARCH, C.H.,  
GILBERT, P.D.:  
Hypercholesteremic xanthomata of  
the tendons  
Amer. J. Roentgenol. 77, 109 (1957)
72. MARGAROT, J.,  
RAVOIRE, J.,  
IZARN, P.;  
MIROUZE, J.:  
Xanthom éruptif avec hyperlipidémie  
chez un diabétique  
Bull. Soc. franc. Dermat. 58, 622  
(1951)
73. MARGOLIN, E.G.:  
Xanthoma diabeticorum  
Ann. Int. Med. 39, 629 (1953)
74. MATRAS, A.:  
Hyperlipämische Xanthomatosen und  
ihre Behandlung mit Heparin  
Arch. f. klin. u. exper. Dermatologie,  
203, 503 (1956)
75. MELINGHOFF, K.:  
Primäre hyperlipoidämische Xanthoma-  
tose mit Diabetes  
Z. klin. Med. 153, 185 (1955)
76. MEYER-ROHN, J.:  
Diabetes mellitus, Hyperlipidämie  
und Xanthoma tuberosa  
Dermat. Wschr. 1957, 1096
77. MILLEN, R.S.,  
RUSS, E.M.,  
EDER, H.A.,  
BARR, D.P.:  
Pregnancy complicated by hyperlipemia  
Amer. J. Obstets. 71, 326 (1956)
78. MÜLLER, W.:  
Tuberöse Xanthome bei essentieller  
Hypercholesterinämie mit Begleit-  
hyperlipämie  
Derm. Wschr. 1959, 1260

79. NANTA, A.,  
GADRAT, J.,  
BAZEX, A.:  
Hyperlipémie essentielle et xanthomes  
éruptifs  
Bull. Soc. franc. Dermat. 63  
73 (1956)
80. OLIVIER, J.:  
Xanthome éruptif  
Arch. belges Dermat. 8, 99 (1952)
81. PFEIFFER, E.F.,  
WIRTZ, H.:  
Hypercholesterinämische Xanthomatose  
bei intrahepatischem Verschlußikterus  
nach Salvarsan  
Arch. f. Dermat. 193, 99 (1951)
82. PFLEGER, L.,  
H. TIRSEK:  
Xanthomatose bei idiopathischer  
Hyperlipämie und Pankreatitis  
Wien. klin. Wschr. 68, 435 -438 (1956)
83. PICARD, J.:  
Xanthoma tuberosum. Nonfamilial  
Hypercholesterolemia (Lipemia slight)  
Arch. Dermat. 76, 510 (1957)
84. PICK, L.,  
PINKUS, F.:  
Über doppelbrechende Substanzen in  
Hauttumoren. Ein Beitrag zur Kenntnis  
der Xanthome  
Mschr. prakt. Derm. 5, 46 (1908)
85. PIPER, J.:  
Xanthomatosis of the pulmonary artery  
in a patient with essential familial  
hypercholesterolemia  
Acta med. Scand. 157, 103 (1957)
86. PIPER, J.,  
ORRILD, L.:  
Essential familial hypercholesterolemia  
and Xanthomatosis  
Amer. J. Med. 21, 34 (1956)
87. POLANO, M.K.,  
SNELLEN, H.A.:  
Clinical and Experimental Aspects of  
Xanthomatosis  
J. Invest. Dermat. 22, 447 (1954)
88. PRAWITZ, H.:  
Die essentielle familiäre Hyperlipämie  
Med. Klinik 1955, 1217

89. RAYER, P.F.O.: Traité théorique et pratique de  
Maladie de la peau  
Paris 1836
90. REYNAERS, H.: Xanthomes éruptifs  
Arch. belges Dermat. 10, 198 (1954)
91. REYNAERS, H., KIEKENS, R.: Evolution d'une xanthomatose après  
drainage des voies biliaires  
Arch. belges Derm. 14, 355 (1958)
92. REYNAERS, H., DESNEUX, J.: Xanthomes éruptifs et ictère. La  
cirrhose biliaire dite xanthomateuse  
Arch. belges Dermat. 13, 168 (1957)
93. RIGDON R.H., WILLEFORD, G.: Sudden death during childhood with  
Xanthoma tuberosum  
J. Amer. Med. Assoc. 142, 1268 (1961)
94. SCHILLING, F., GAMP, A.: Essentielle familiäre hypercholesterin-  
ämische Xanthomatose. Beitrag zur  
Diff.diagnose.  
Acta hepatol. 5, 146 (1957)
95. SCHIRREN, C.: Hyperlipidämische Xanthomatose  
Dermat. Wschr., 128, 1230 (1953)
96. SCHIRREN: Hyperlipidämische Xanthomatosen  
Hautarzt 8, 119 (1957)
97. SCHIRREN, C.: Idiopathische hyperlipidämische  
Xanthomatose  
Derm. Wschr. 138, 1120 (1958)
98. SCHIRREN, C.: Hypercholesterinämische Xanthomatose  
Derm. Wschr. 140, 1251 (1959)
99. SCHÖNFELD, K.: Ein Beitrag zur Xanthomatosis diabetica  
im Kindesalter.  
Kinderärztl. Praxis Nr. 24, 484 (1956)
100. SCHRADER, W., BECKER, G., BÜHLE, E.: Das Krankheitsbild der idiopathischen  
Hyperlipämie  
Dtsch. Arch. klin.Med. 201, 344 - 360  
(1954)

101. SCHULZE, G.: Über das Verhalten der Blutlipide beim Krankheitsbild der "Essentiellen Hyperlipämie", im Erwachsenenalter  
Dtsch. Arch. klin. Med. 205, 505 (1959)
102. SCHAFFER, B.,  
WELLS, W.W.: Xanthoma tuberosum multiplex:  
treatment with fat-free diet  
Arch. of Dermat. 64, 73 (1951)
103. SHAY, H.,  
HARRIS, Ch.: Changing concepts of xanthomatous  
biliary cirrhosis  
Amer. J. Med. Sci. 223, 286 (1952)
104. SMITH, P.: Hypercholesteremic xanthomatosis with  
flexural distribution  
Brit. J. Derm. 71, 78 (1959)
105. SPELLBERG, M.A.,  
GATTAS, F.A.: Xanthomatous biliary cirrhosis in the  
male. A Report of two cases with bio-  
chemical improvement in one after  
exploratory laparotomy  
Gastroenterology 28, 216 (1955)
106. SPENCER, M.C.: Xanthoma diabeticorum  
Arch. of Dermat. 64, 92 (1951)
107. SPRUNG, H.: Beitrag zur xanthomatösen biliären  
Cirrhose.  
Med. Mschr. 4, 454 (1950)
108. STRITZLER, C.: Xanthoma tuberosum multiplex with  
hyperlipemia (hypercholesteremic  
xanthomatosis)  
Arch. Derm. 79, 111 (1959)
109. TAYLOR, R.E.: Familial xanthomatosis  
J. Amer. Med. Womens Assoc. 10  
82 (1955)
110. TAYLOR, W.B.,  
CURTIS, A.C.: Hyperlipemic Xanthomatosis in a patient  
with subacute glomerulonephritis  
(nephrotic stage)  
Arch. of Dermat. 70, 518 (1954)

111. WACKER, W.E.,  
ROBIN, E.D.,  
FAZEKAS, J.F.:  
Xanthomatosis tuberosum. Report of a  
case with vascular complications  
Med. Ann. District Columbia 20,  
145 (1951)
112. WALKER, A.E.,  
STEWART, J.J.:  
Xanthoma tuberosum  
Arch. of Dermat. 71, 538 (1955)
113. WEBER, G.:  
Über einen Fall von Xanthomatosis  
Curtis einhergehend mit Gerontoxon  
juvenile  
Dermat. Wschr. 126, 729 (1952)
114. WELIN, G.,  
CRAMER, K.:  
Hypercholesterolemia, xanthomatosis  
and coronary insufficiency  
Nord Med. 57, 565 (1957), zitiert nach  
Zentralbl. f. Inn. Med. 184, 295
115. WINKLER, K.:  
Über xanthomatöse Hautveränderungen  
D. Dtsch. Gesundheitswesen 9, 1437  
(1954)
116. WITZGALL, H.:  
Zur Behandlung der Xanthomatose  
Z. Haut- u. Geschl. Kr., 26, 264 (1959)
117. WOLF, Ch.:  
Xanthoma tuberosum multiplex  
Arch. of Dermat. 72, 285 (1955)
118. ZABEL, H.:  
Idiopathische hyperlipidämische  
Xanthomatose  
Derm. Wschr. 140, 1325 u. 1394 (1959)
119. ZÜLLNER, N.:  
Hypopituitarismus (Sheehan'sches  
Syndrom) mit Hyperlipämie und Xan-  
thomen  
Dt. med. Wschr. 1955, 999
120. ZAKON, S.J.,  
OYAMADA, A.,  
ROSENTHAL, J.H.:  
Eruptive xanthoma and hyperlipemia  
in glycogen storage disease  
Arch. of Dermat. 67, 146 (1953)

Zum Schluß möchte ich Herrn Prof. Dr. med. G. Leonhardi für die Überlassung der Doktor-Arbeit, sowie für die ständige Unterstützung, die er mir bei der Anfertigung meiner Arbeit gewidmet hat, meinen herzlichsten Dank aussprechen.

Frau Prof. M. P. Geppert, ehemals Kerckhoff-Institut Bad Nauheim, danke ich für die freundliche Berechnung der Korrelationskoeffizienten.

Alle übrigen Berechnungen wurden von mir selbst ausgeführt.

### Lebenslauf

Am 2. September 1936 wurde ich als viertes von fünf Kindern des Facharztes für Innere Medizin, Dr. Rudolf Hürthle und seiner Ehefrau Luise, geborene Großmann in Trier geboren. Die Volksschule und die höhere Schule besuchte ich in Frankfurt/Main, wo mein Vater seit 1941 als leitender Arzt der Inneren Abteilung des St.Marienkrankenhauses tätig ist.

Am 2. März 1956 bestand ich das Abitur. Im Sommersemester 1956 immatrikulierte ich mich an der Johann-Wolfgang-Goethe-Universität, wo ich am 29. Oktober 1958 das Abgeschluß bestand. Im zweiten und dritten klinischen Semester studierte ich an der Albert-Ludwig-Universität in Freiburg i.Brsg. Nach dem Wintersemester 1961/62 legte ich in Frankfurt/Main das medizinische Staatsexamen ab. Die Pflichtassistentenzeit absolvierte ich bisher auf der Gynäkologischen Abteilung des St.Marienkrankenhauses, auf der Chirurgischen und auf der Urologischen Abteilung des St.Elisabethenkrankenhauses in Frankfurt/Main. Seit dem 1. Oktober 1964 arbeite ich auf der Internen Abteilung des St.Katharinenkrankenhauses Frankfurt/Main

Meine akademischen Lehrer waren:

Prof. Dr. Altmann  
Prof. Dr. Amelung  
Prof. Dr. Artelt  
Prof. Dr. Betke  
Prof. Dr. Beickert  
Prof. Dr. Büchner  
Prof. Dr. Czerny  
Prof. Dr. Felix  
Prof. Dr. Fischer  
Prof. Dr. Gebauer  
Prof. Dr. Geißendörfer  
Prof. Dr. Giersberg  
Prof. Dr. Güntz  
Prof. Dr. Heilmeyer  
Prof. Dr. Heller  
Prof. Dr. Herzberg  
Prof. Dr. Holtz  
Prof. Dr. Halbsguth  
Prof. Dr. Janssen  
Prof. Dr. Jantz  
Prof. Dr. Kahlau  
Prof. Dr. Keller  
Prof. Dr. Kraus  
Prof. Dr. Landes  
Prof. Dr. Ortmann  
Prof. Dr. Radenbach  
Prof. Dr. Rehn  
Prof. Dr. Ruffin  
Prof. Dr. Royen  
Prof. Dr. de Rudder  
Prof. Dr. Sandritter  
Prof. Dr. Schmith  
Prof. Dr. Schwenzer  
Prof. Dr. Starck  
Prof. Dr. Ungeheuer  
Prof. Dr. Wieland  
Prof. Dr. Wiethold  
Prof. Dr. Wezler  
Prof. Dr. Winnhöfer  
Prof. Dr. Zöllner  
Prof. Dr. Thiel

### Ehrenwörtliche Erklärung

Ich erkläre ehrenwörtlich, daß ich die der Medizinischen Fakultät Frankfurt am Main zur Promotionsprüfung eingereichte Arbeit mit dem Titel :

ZUR FRAGE DER EINTEILUNG DER HYPERLIPIDÄMISCHEN  
XANTHOMATOLEN - Eine statistische Untersuchung -

an der Universitäts-Hautklinik unter Leitung von Herrn Professor Dr. med. G. Leonhardi mit Unterstützung durch Frau Professor M. P. Geppert, ehemals Kerckhoff-Institut Bad Nauheim, ohne sonstige Hilfe selbst durchgeführt und bei der Abfassung der Arbeit keine anderen als die in der Dissertation angeführten Hilfsmittel benutzt habe.

Ich habe bisher an keiner in- und ausländischen Medizinischen Fakultät ein Gesuch um Zulassung zur Promotion eingereicht, noch die vorliegende oder eine andere Arbeit als Dissertation vorgelegt.

Die vorliegende Arbeit wurde noch nicht veröffentlicht.

Frankfurt a. M., Dezember 1964

Elisabeth Hürthle





